

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.008

后循环缺血性脑卒中患者发病与生存状况影响因素的研究*

谢涛波¹, 周华军^{2△}

(1. 海南省儋州市人民医院神经内科 571700; 2. 三峡大学神经病学研究所, 湖北宜昌 443002)

[摘要] **目的** 探讨后循环缺血性脑卒中(PCCI)患者发病与生存状况的影响因素。**方法** 选取 2011 年 8 月至 2015 年 10 月海南省儋州市人民医院收治的 358 例缺血性脑卒中患者为研究对象,根据其梗死部位分为 PCCI 组(156 例)和前循环缺血性脑卒中(ACCI)组(202 例),然后对 PCCI 患者根据发病 3 个月后的 Barthel 指数分为预后良好组(评分大于或等于 60 分,105 例)和预后不良(评分小于 60 分,51 例)组。比较各组的临床资料,采用多因素 Logistic 回归探讨 PCCI 发生及预后的影响因素。**结果** 多因素 Logistic 回归结果表明短暂性脑缺血发作(TIA)史,糖化血红蛋白(HbA1c)≥8.5%,同型半胱氨酸(Hcy)≥15 μmol/L 是患者发生 PCCI 的独立危险因素($P<0.05$),入院时的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分大于 12 分, HbA1c≥8.5%, Hcy≥15 μmol/L,发病至溶栓时间超过 4.5 h 是 PCCI 者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** HbA1c 和 Hcy 升高均是 PCCI 患者发病和生存状况的独立影响因素,应对其进行早期溶栓,尽可能改善患者的预后。

[关键词] 后循环缺血性脑卒中;预后;影响因素**[中图分类号]** R743.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4487-03

Study on influence factors of morbidity and survival status in patients with
posterior circulation cerebral infarction*

Xie Taobo¹, Zhou Hua jun^{2△}

(1. Department of Neurology, Danzhou Municipal People's Hospital, Danzhou, Hainan 571700, China;

2. Institute of Neurology, China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443002, China)

[Abstract] **Objective** To explore the influencing factors of morbidity and survival status in the patients with posterior circulation cerebral infarction (PCCI). **Methods** A total of 358 patients with ischemic cerebral stroke in the Danzhou Municipal People's Hospital from August 2011 to October 2015 were enrolled as the study subjects and divided into the PCCI group($n=156$) and anterior circulation cerebral infarction (ACCI) group($n=202$) according to the infarction location. Then the patients with PCCI were divided into the good prognosis group (score≥60 points, $n=105$) and poor prognosis group (score<60 points, $n=51$) according to the Barthel index at 3 months after onset. The clinical data were compared among different groups, and the multivariate Logistic regression analysis was adopted to investigate the influence factors of morbidity and prognosis for PCCI. **Results** The multivariate Logistic regression analysis results showed that the history of transient ischemic attack (TIA), glycosylated hemoglobin(HbA1c)≥8.5% and homocysteine (Hcy)≥15 μmol/L were the independent risk factors of PCCI occurrence($P<0.05$), and the National Institutes of Health Stroke Scale score≥12 points, HbA1c≥8.5%, Hcy≥15 μmol/L, time of onset to thrombolysis>4.5 h were the independent risk factors of poor prognosis in the patients with PCCI ($P<0.05$). **Conclusion** The rise of HbA1c and Hcy are the independent influencing factors of occurrence and survival status of PCCI, so thrombolysis should be performed early for improving the prognosis as far as possible.

[Key words] posterior circulation cerebral infarction; prognosis; influencing factors

缺血性脑卒中,又称为脑梗死,是指由各种原因导致的局部脑组织的血液供应障碍,引起脑组织缺血、缺氧,出现相对应的神经功能缺失的临床表现。随着人们生活水平的提高及饮食结构的改变,加上人口的老龄化,缺血性脑卒中在临床上越来越常见,是神经内科的一种多发病、常见病。根据临床表现及发病部位解剖位置的不同,临床上常将缺血性脑卒中分成前循环缺血性脑卒中(anterior circulation cerebral infarction, ACCI)和后循环缺血性脑卒中(posterior circulation cerebral infarction, PCCI),与前者相比,后者的预后较差,病死率和致残率更高^[1],故有必要对 PCCI 的发病及预后的影响因素进行探

索,但以往的研究多将脑梗死作为研究主题,未进行细分。本研究回顾性分析海南省儋州市人民医院收治的 358 例缺血性脑卒中患者的临床资料及随访结果,旨在探讨 PCCI 的发病与生存状况的影响因素,为临床提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 8 月至 2015 年 10 月该院收治的 358 例缺血性脑卒中患者为研究对象,纳入标准:(1)缺血性脑卒中的诊断符合诊断标准^[2],并经过头颅的影像学检查证实;(2)发病至就诊时间小于或等于 9 h;(3)临床资料完整,发病 3 个月均进行门诊随访。排除标准:(1)颅脑外伤、肿瘤或出

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81202625)。 作者简介:谢涛波(1983—),主治医师,本科,主要从事脑卒中的临床研究。

△ 通讯作者, E-mail:xtb1205@163.com。

血性疾病;(3)合并有严重的心、肺、肝、肾等脏器功能不全或恶性肿瘤;(3)因各种原因在发病 3 个月内死亡。本研究通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法 收集所有患者的病史资料,包括年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、高脂血症、冠心病史、房颤史、短暂性脑缺血发作(TIA)史、缺血性脑卒中家族史、入院时的美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分、入院时的糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、总三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、同型半胱氨酸(Hcy)、发病至溶栓时间等,并在发病 3 个月后进行门诊随访,除了常规检查外,采用 Barthel 指数评定量表来评价患者的生活自理能力。根据梗死部位将全部患者分为 PCCI 组(156 例)和 ACCI 组(202 例),然后对 PCCI 患者根据发病 3 个月后的 Barthel 指数分为预后良好组(评分大于或等于 60 分,105 例)和预后不良(评分小于 60 分,51 例)组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行分析,将年龄、SBP 等所有指标均转化为计数资料,对计数资料采用频数(频率)进行统计学描述,并用 χ^2 检验比较组间差异。采用多因素 Logistic 回归分析探讨患者发生 PCCI 和预后不良的影响因素,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PCCI 组和 ACCI 组的临床资料比较 结果表明,两组的糖尿病史、心房颤动史、HbA1c、FBG、Hcy 等临床资料比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 PCCI 组和 ACCI 组的临床资料比较[n(%)]

因素	PCCI 组 (n=156)	ACCI 组 (n=202)	χ^2	P
性别(男)	104(66.7)	124(61.4)	1.061	0.303
年龄(≥65 岁)	90(57.7)	100(49.5)	2.370	0.124
吸烟史	71(45.5)	106(52.5)	1.707	0.191
饮酒史	30(19.2)	48(23.8)	1.061	0.303
高血压史	111(71.2)	135(66.8)	0.765	0.382
糖尿病史	73(46.8)	68(33.7)	6.358	0.012
高脂血症	82(52.6)	87(43.1)	3.184	0.074
冠心病史	32(20.5)	51(25.2)	1.108	0.293
心房颤动史	18(11.5)	39(19.3)	3.968	0.046
TIA 史	31(19.9)	36(17.8)	0.243	0.622
有缺血性脑卒中家族史	9(5.8)	15(7.4)	0.386	0.534
入院时的 NIHSS 评分(>12 分)	67(42.9)	69(34.2)	2.887	0.089
SBP(≥140 mm Hg)	98(62.8)	113(55.9)	1.722	0.190
DBP(≥90 mm Hg)	69(44.2)	82(40.6)	0.477	0.490
HbA1c(≥8.5 %)	30(19.2)	19(9.4)	7.192	0.007
FBG(≥7.0 mmol/L)	65(41.7)	62(30.7)	4.631	0.031
TG(≥1.7 mmol/L)	67(42.9)	76(37.6)	1.040	0.308
TC(≥5.69 mmol/L)	51(32.7)	55(27.2)	1.261	0.261
Hcy(>15 μmol/L)	77(49.4)	73(36.1)	6.320	0.012
发病至溶栓时间(>4.5 h)	35(22.4)	52(25.7)	2.552	0.110

2.2 预后不良组和预后良好组的临床资料比较 156 例 PCCI 患者中 51 例患者发病 3 个月后 Barthel 指数评分小于 60 分,生存状况不佳,占 32.7%,归入预后不良组,其余 105 例患者归入预后良好组,结果表明,两组的年龄、高血压史、糖尿病史、入院时的 NIHSS 评分、HbA1c、FBG、Hcy、发病至溶栓时间等临床资料比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 预后不良组和预后良好组的临床资料比较[n(%)]

因素	预后不良组 (n=51)	预后良好组 (n=105)	χ^2	P
性别(男)	32(62.7)	72(68.6)	0.524	0.469
年龄(≥65 岁)	36(70.6)	54(51.4)	5.163	0.023
吸烟史	26(51.0)	45(42.9)	0.913	0.339
饮酒史	12(23.5)	18(17.1)	0.901	0.342
高血压史	42(82.4)	69(65.7)	4.630	0.031
糖尿病史	31(60.8)	42(40.0)	5.956	0.015
高脂血症	32(62.7)	50(47.6)	3.150	0.076
冠心病史	15(29.4)	17(16.2)	3.680	0.055
房颤史	8(15.7)	10(9.5)	1.277	0.258
TIA 史	13(25.5)	18(17.1)	1.502	0.220
有缺血性脑卒中家族史	4(7.8)	5(4.8)	0.167	0.683
入院时的 NIHSS 评分(>12 分)	29(56.9)	38(36.2)	5.987	0.014
SBP(≥140 mm Hg)	35(68.6)	63(60.0)	1.094	0.296
DBP(≥90 mm Hg)	25(49.0)	44(41.9)	0.704	0.401
HbA1c(≥8.5 %)	15(29.4)	15(14.3)	5.056	0.025
FBG(≥7.0 mmol/L)	27(52.9)	38(36.2)	3.963	0.047
TG(≥1.7 mmol/L)	25(49.0)	42(40.0)	1.140	0.286
TC(≥5.69 mmol/L)	20(39.2)	31(29.5)	1.465	0.226
Hcy(>15 μmol/L)	33(64.7)	44(41.9)	7.140	0.008
发病至溶栓时间(>4.5 h)	17(33.3)	18(17.1)	5.171	0.023

2.3 PCCI 发病的多因素 Logistic 回归分析结果 以是否发生 PCCI 为因变量,对表 1 中的各因素进行赋值,采用逐步回归法进行多因素 Logistic 回归分析,结果表明,TIA 史、HbA1c≥8.5 %、Hcy>15 μmol/L 是患者发生 PCCI 的独立危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 PCCI 发病的多因素 Logistic 回归分析结果

因素	β	SE	OR	95%CI	Wald χ^2	P
TIA 史	0.313	0.142	1.368	1.036~1.807	4.869	0.027
HbA1c≥8.5 %	0.735	0.273	2.086	1.222~3.562	7.253	0.007
Hcy>15 μmol/L	0.641	0.251	1.899	1.161~3.106	6.528	0.011

2.4 PCCI 预后的多因素 Logistic 回归分析结果 以是否发生预后不良为因变量,对表 2 中的各因素进行赋值,采用逐步回归法进行多因素 Logistic 回归分析,结果表明,入院时的 NIHSS 评分大于 12 分,HbA1c≥8.5 %,Hcy>15 μmol/L,发病至溶栓时间大于 4.5 h 是 PCCI 者预后不良的独立危险因素($P<0.05$),见表 4。

表 4 PCCI 预后的多因素 Logistic 回归分析结果						
因素	β	SE	OR	95%CI	Wald χ^2	P
入院时的 NIHSS 评分大于 12 分	0.407	0.178	1.503	1.060~2.130	5.240	0.022
HbA1c $\geq$ 8.5%	0.834	0.325	2.302	1.217~4.352	6.582	0.010
Hcy $>$ 15 μ mol/L	0.918	0.336	2.504	1.296~4.838	2.504	0.006
发病至溶栓时间大于 4.5 h	0.674	0.272	1.963	1.152~3.345	6.149	0.013

3 讨 论

人体中神经系统的血液循环是由椎基底动脉系统组成的后循环以及颈动脉系统组成的前循环构成,前者除了是脑干和小脑的全部血液供应来源,同时也给丘脑、内囊后肢、枕叶、颞叶内侧等多个部位提供血液。PCCI 通常是指椎基底动脉系统及其分支闭塞导致的脑组织梗死,占全部脑梗死的 15%~20%,其临床表现复杂多样,尤其是病变部位较多者,其致残率和病死率均较高,其诊治一直是临床的重难点。以往对缺血性脑卒中危险因素的多数研究并没有对梗死部位进行细分,因此,为了更好地对 PCCI 进行防治,本研究旨在从脑梗死的众多危险因素中找出能影响 PCCI 发生和预后的独立危险因素,帮助临床上进行 PCCI 的防治。

本研究多因素 Logistic 回归分析结果表明 TIA 史、HbA1c $\geq$ 8.5%、Hcy $>$ 15 μ mol/L 是患者发生 PCCI 的独立危险因素($P<0.05$)。以往多个研究均证实 TIA 史是脑卒中发生的先兆和危险因素,故对于有确认 TIA 史的患者应该将其视为脑梗死的高危人群,积极进行随访和预防,值得注意的是,Bi 等^[3]研究结果表明脑部短暂性缺血的动物在合适的间隔时间后反而会保护缺血的大脑,这种保护作用使脑梗死发生后的预后变得更好,因此,TIA 史是脑卒中的危险因素,但可能并不预示着其预后不良。本研究结果表明,既往有 TIA 史的 PCCI 患者 3 个月后预后不良的发生率为 25.5%,与无 TIA 史患者的 17.1%相比无显著差异,故 TIA 史不是 PCCI 患者的独立预后因素。HbA1c 是血糖与红细胞内的血红蛋白结合的产物,其是不可逆的反应,与血糖水平呈正比,且能保持 120 d 左右,故其能反应机体近 8~12 周的血糖控制状况。在美国糖尿病协会(American Diabetes Association,ADA)制订的糖尿病最新诊疗指南中,HbA1c 已经成为糖尿病的诊断标准之一^[4]。对于急性脑卒中患者而言,容易因应激反应和胰岛素抵抗等原因发生血糖升高。有研究果表明以 8.5%作为 HbA1c 临界值可判断空腹和餐后血糖的贡献,若 HbA1c $\geq$ 8.5%,则餐后血糖的贡献较空腹更多^[5],而 HbA1c $<$ 8.5%,则空腹血糖的贡献较餐后更多,故本研究以 8.5%作为临界值来进行因素分析,结果表明 HbA1c $\geq$ 8.5%是 PCCI 发生的独立危险因素。既往有研究证实糖尿病是 PCCI 的一大危险因素,本研究进一步提示血糖持续升高可能更容易出现 PCCI,而不是 ACCI,可能是由于高血糖更容易出现脑干梗死有关^[6-7]。Hcy 是甲硫氨酸代谢过程中产生的一种含硫氨基酸,是机体甲基化过程中的中间产物,与心脑血管疾病有关^[8]。本研究中 PCCI 患者中 Hcy $>$ 15 μ mol/L 占 49.4%,显著高于 ACCI 患者的 36.1%,是 PCCI 发生的独立危险因素,故 Hcy 升高不仅是缺血性脑卒中发生的危险因素,还与 PCCI 这一类型关系更密切。

本研究采用 Barthel 指数来评价患者发病 3 个月后的生存状况,其是衡量缺血性脑卒中患者生活自理能力的常用方法。结果表明,32.7%的 PCCI 患者的 Barthel 指数评分小于 60 分,故有约 1/3 的 PCCI 患者预后不佳,值得引起临床的重视,有必要研究 PCCI 预后的影响因素,进行重点诊治。多因素 Logistic 回归分析结果表明,入院时的 NIHSS 评分大于 12 分、HbA1c $\geq$ 8.5%、Hcy $>$ 15 μ mol/L,发病至溶栓时间超过 4.5 h 是 PCCI 者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。NIHSS 评分是临床上广泛应用的评判脑卒中患者神经功能缺损的量表之一,其应用较简便,容易掌握,几乎不引起疲劳,可在 1 d 内进行多次检查。Boehme 等^[9]研究表明 NIHSS 评分在评估急性缺血性脑卒中患者的预后方面有很高的灵敏度和特异度,并建议以 12 分作为临界值。本研究中预后不良组入院时的 NIHSS 评分大于 12 分占 56.9%,显著高于预后良好组的 36.2%,NIHSS 评分越高,患者神经功能障碍越重,生存状况也越差。本研究发现 HbA1c $\geq$ 8.5%不仅与 PCCI 发生有关,还能提示患者的预后,可见血糖控制效果尤其重要,特别是对于脑卒中高危人群而言,应积极进行血糖控制。此外,Hcy $>$ 15 μ mol/L 同样与 PCCI 的发生和预后均显著相关,有报道在排除了高血压等危险因素后,血浆 Hcy 超过 18 μ mol/L 与脑梗死患者 5 年内终点时间的发生率明显相关^[10]。王晶等^[11]的多元回归分析结果同样表明在调整其他因素后,Hcy 升高与老年急性脑梗死患者的预后不良密切相关。其原因可能是由于 Hcy 升高能加重脑梗死患者脑细胞对缺血和缺氧的耐受程度,使损伤的脑组织的氧化应激和炎症反应加剧,影响了脑细胞线粒体合成和代谢 ATP 的功能,加重神经功能损害^[12]。目前对于急性缺血性脑卒中患者的治疗目的主要是将梗死血管再通,恢复血供,挽救那些处于半暗带的脑细胞,溶栓治疗是其一个有效的治疗方法,尤其是对于 PCCI 患者,更应该积极进行超早期的溶栓治疗,包括静脉和导管介入等方法,关于其溶栓时间窗方面,最初认为是 3 h 内溶栓最佳,目前认为应该将其延长到 4.5 h^[13-16]。本研究中预后不良者中发病至溶栓时间超过 4.5 h 者占 33.3%,明显高于预后良好组,故发病至溶栓时间越长,疗效就越低,故仍然提倡早期溶栓,尽可能改善患者的预后。

综上所述,HbA1c 和 Hcy 升高均是 PCCI 患者发病和生存状况的独立危险因素,应对其进行早期溶栓,尽可能改善患者的预后。

参考文献

[1] 朱亚涛. 后循环脑梗死的临床特点及预后分析[D]. 郑州: 郑州大学,2014.

[2] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中国全科医学,2011,14(35):4013-4017.

[3] Bi Q,Wang L,Li X,et al. Risk factors and treatment of stroke in Chinese young adults[J]. Neurol Res,2010,32(4):366-370.

[4] American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2010 [J]. Diabetes Care, 2010,33 Suppl 1:S4-10.

(下转第 4492 页)

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.009

纤维支气管镜在儿童塑形性支气管炎诊治中的价值研究*

王文磊¹, 李 芳^{2△}

(重庆医科大学附属儿童医院/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室/重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地:1.重症医学科;2.新生儿科 400014)

[摘要] **目的** 探讨纤维支气管镜在儿童塑性形支气管炎诊治中的作用。**方法** 对该院 2013 年 5 月至 2015 年 6 月收治的 28 例经纤维支气管镜诊治的塑形性支气管炎患儿进行回顾性分析。**结果** 所有 28 例患儿均经纤维支气管镜确诊,28 例一次操作 16 例(57.1%),两次操作 8 例(28.6%),两次以上操作 4 例(14.3%)。26 例(92.9%)临床症状明显缓解,低氧血症明显纠正,影像学提示肺部阴影区充气明显改善。20 例顺利脱呼吸机,2 例反复脱呼吸机失败,1 例死亡,1 例放弃治疗。1 例术后出现脑损伤,2 例出院后再入院。28 例均进行了灌洗液病原菌送检,其中检出肺炎支原体(MP)10 例(35.6%),甲型流感病毒 10 例(35.6%),腺病毒 2 例(7.2%),副流感病毒 1 例(3.6%),肺炎克雷伯菌 1 例(3.6%),鲍曼不动杆菌 1 例(3.6%),铜绿假单胞菌 1 例(3.6%),白色假丝酵母菌 1 例(3.6%),MP+副流感混合感染 1 例(3.6%)。**结论** 对于儿童塑性形支气管炎,纤维支气管镜技术是惟一种快速、有效的诊断和治疗方法。

[关键词] 纤维支气管镜;塑性形支气管炎;儿童

[中图分类号] R725.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4490-03

Study on value of fiberoptic bronchoscopy in diagnosis and treatment of plastic bronchitis in children*

Wang Wenlei¹, Li Fang^{2△}

(1. Intensive Care Unit; 2. Department of Neonatology, Affiliated Children's Hospital, Chongqing University of Medical Science/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Key Laboratory of Pediatrics in Chongqing/Chongqing International Science and Technology Cooperation Center for Child Development and Disorder, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the role of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis and treatment of plastic bronchitis in children. **Methods** A total of 28 children patients with plastic bronchitis diagnosed and treated by plastic bronchitis in our hospital from May 2013 to June 2015 were analyzed retrospectively. **Results** All the 28 cases were confirmed by fiberoptic bronchoscopy, 16 cases(57.1%) received once therapeutic fiberoptic bronchoscopy, 8 cases(28.6%) received twice therapeutic fiberoptic bronchoscopy and 4 cases(14.3%) received more than twice therapeutic fiberoptic bronchoscopy. The clinical symptoms, hypoxemia and lung shadow by imaging were significantly improved in 26 cases(92.9%). Twenty cases were successful in taking off breathing machine and 2 cases failed in taking off breathing machine. One case died and another case gave up treatment. One case appeared cerebral injury and 2 cases were re-admitted after discharge. All cases were performed the irrigation solution pathogen examination. Among them, mycoplasma pneumonia(MP) was detected in 10 cases(35.6%), influenzae A virus in 10 cases(35.6%), adenovirus in 2 cases(7.2%), parainfluenza virus in 1 case(3.6%), klebsiella pneumonia in 1 case(3.6%), baumannii in 1 case(3.6%), pseudomonas aeruginosa in 1 case(3.6%), candida albicans in 1 case(3.6%) and mixed infection by MP and parainfluenza in 1 case(3.6%). **Conclusion** Fiberoptic bronchoscopy is the only fast and effective diagnosis and treatment method of plastic bronchitis.

[Key words] fiberoptic bronchoscopy; plastic bronchitis; children

塑形性支气管炎(plastic bronchitis, PB),又名纤维索性支气管炎、黏液纤维索性支气管炎、管型性支气管炎、纤维蛋白性支气管炎等,是指内生性异物局部或广泛性阻塞支气管,导致肺部分或全部通气功能障碍的一种疾病,因其内生性异物取出后呈支气管塑形而命名^[1]。该病儿童发病率较低,但诊断困难,病情进展迅速,病死率一直居高不下。治疗的关键是及时诊断,抑制管型生成,及时取出导致支气管梗阻的内生管型。随着纤维支气管镜越来越多的应用于临床诊治,为儿童塑形性支气管炎的诊治提供了一种重要手段^[2]。现将本院重症医学

科 2013 年 5 月至 2015 年 6 月收治的 28 例塑形性支气管炎,通过纤维支气管镜技术,对儿童塑形性支气管炎的诊断和治疗进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 28 例患儿中男 16 例,女 12 例;年龄 2 个月至 14 岁,平均中位数 3 岁 2 个月。伴基础疾病 4 例,1 例为哮喘,1 例为特发性肺含铁血黄素沉着症,2 例为先天性心脏病(1 例房间隔缺损,1 例室间隔缺损)。所有病例以气道梗阻和严重低氧血症为主。28 例均有咳嗽、气促表现,24 例有发热

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81401236)。 作者简介:王文磊(1979—),主治医师,硕士,主要从事儿童危重症诊治的研究。

△ 通讯作者, E-mail: rematalili@163.com。

(85.7%),其中中高热 18 例(64.3%),体温最高达 40.5℃。体检均有气道梗阻表现,有如气促、三凹征等,单侧呼吸音降低有 18 例(64.3%),双侧呼吸音降低有 10 例(35.7%),有 8 例出现皮下气肿或纵隔气肿表现(28.6%)。影像学检查 28 例均有肺无充气区域。28 例均有低氧血症表现,口唇发绀,吸氧下低氧血症不能明显改善,血氧饱和度最低在 40%~50%,有 22 例需要呼吸机辅助呼吸(78.6%)。4 例出现肺出血,2 例心力衰竭,2 例多器官功能不全,1 例出现中枢神经系统障碍。

1.2 方法

1.2.1 器材 根据不同的年龄段选用 Olympus BF-XP260F(先端外径 2.8 mm,管道内径 1.2 mm)或 BF-P260F(先端外径 4.0 mm,管道内径 2.0 mm)。

1.2.2 术前准备 告知家长操作的必要性及风险,并签字。术前 4~6 h 禁食,心电监护就血氧饱和度监测、维持静脉通道开放。清理气道,术前阿托品 0.01 mg/kg 减少气道分泌物。未机械通气患儿予以低流量鼻导管吸氧,机械通气患儿换用 Y 型管接呼吸机,其侧孔带活瓣可插入纤维支气管镜,并将呼吸机吸入氧浓度适当提高,并根据术中血氧饱和度及潮气量情况调节呼吸机参数。

1.2.3 镇静麻醉 术前予以咪达唑仑 0.1~0.3 mg/kg 及丙泊酚 1~2 mg/kg 镇静麻醉。术中丙泊酚 5~10 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 静脉维持。未机械通气患儿鼻腔及会厌部用 2%利多卡因局麻。

1.2.4 操作 麻醉成功后,选用已消毒的适当管径的纤维支气管镜,经鼻孔或 Y 型管侧孔插入,如气管插管患儿纤维支气管镜插入困难,可先涂抹无菌的利多卡因凝胶再行插入。依次观察鼻腔、会厌、声门、主支气管及气管隆突,并对各叶段支气管进行详细检查,观察黏膜有无水肿、充血、出血、糜烂、溃疡、增生等,有无渗出物、新生物及管腔有无阻塞、狭窄等^[3]。检查时间不宜过长,应尽快对检查出的病变部位进行支气管灌洗。针对泡沫样分泌物可直接回吸,对于支气管开口处的胶冻状阻塞物往往直接回吸不宜成功,可先注入氨溴索每次 2~4 mL,然后采用负压吸引回吸,压力调节在 0.02~0.04 MPa,压力不易过大,以免损伤气管黏膜。如仍不能顺利吸出内生性异物,可注入氨溴索后退出纤维支气管镜,3~5 min 后再对此部位进行回吸,回吸的灌洗液进行送检。必要时可重复上述,直至内生异物全部吸出。左右支气管要详细检查,以免遗漏。最后注入左右支气管稀释后的甲硝唑及肾上腺素 2 mL,然后回吸出。术中严密监测心率及血氧饱和度,防止因操作引起的低氧血症对脏器尤其中枢神经系统的损害^[4]。

1.2.5 术后 患儿平卧,床头抬高 30°,继续禁食 2 h。病情急性期如患儿低氧血症改善不明显,呼吸音仍降低,影像学仍提示无充气,考虑内生异物吸出不彻底或再次生成,应马上再行支气管灌洗,每天可重复数次,直至临床症状明显改善,低氧血症明显缓解。术后可配合胸部震荡按摩及加强抗感染、体位引流等,术后每天常规雾化。

2 结果

2.1 临床表现 28 例一次操作 16 例(57.1%),两次操作 8 例(28.6%),两次以上操作 4 例(14.3%)。26 例(92.9%)临床症状咳嗽、咳痰、喘息、发热、气促等均明显缓解,低氧血症明显纠正,肺部呼吸音恢复,啰音减少或消失,影像学提示肺部阴影区充气明显改善。20 例顺利脱呼吸机,2 例反复脱呼吸机失

败中 1 例死亡,1 例放弃治疗。1 例术后出现脑损伤,有惊厥出现伴昏迷,最终放弃治疗。1 例出院后因特发性肺含铁血黄素再次入院,1 例出院后再次肺不张入院。

2.2 镜检结果 所有 28 例均存在支气管内膜病变,如充血、水肿、渗出,分泌物多等。气管支气管发育异常有 5 例。所有 28 例镜检均检出树枝样或条索样内生物。

2.3 病原学结果 28 例均进行了灌洗液病原菌送检,其中检出肺炎支原体(MP)10 例(35.6%),甲型流感病毒 10 例(35.6%),腺病毒 2 例(7.2%),副流感病毒 1 例(3.6%),肺炎克雷伯菌 1 例(3.6%),鲍曼不动杆菌 1 例(3.6%),铜绿假单胞菌 1 例(3.6%),白色假丝酵母菌 1 例(3.6%),MP+副流感混合感染 1 例(3.6%)。

3 讨论

塑形性支气管炎是一种严重威胁患儿生命的急危重症,其导致广泛的内生异物的生成和急性阻塞性通气功能障碍,给临床诊治工作带来很大挑战。以往认为本病的发病率并不高,但随着医疗技术的提高,纤维支气管镜技术的逐渐普及,本病的检出率逐年提高。塑形性支气管炎的发病机制目前仍不清楚,目前许多学说认为与感染及变态反应等因素有关。28 例塑形性支气管炎患儿在病原学分析方面,检出的以 MP 10 例(35.6%)和甲型流感病毒 10 例(35.6%)为主,其次为腺病毒 2 例(7.2%),副流感病毒 1 例(3.6%),肺炎克雷伯菌 1 例(3.6%),鲍曼不动杆菌 1 例(3.6%),铜绿假单胞菌 1 例(3.6%),这与国内外相关报道相符^[5-6]。另外还检出 1 例白色假丝酵母菌,提示真菌感染亦可以引起本病。所有患儿中有 2 例系先天性心脏病患儿及 1 例哮喘和 1 例特发性肺含铁血黄素沉着症,因此先天性心脏病和肺部的基础疾病如哮喘等亦在本病的发病因素中起着一定作用。

1997 年,Seear 等^[7]塑形性支气管炎从病理上分为两种类型,I 型:炎症细胞型,涂片可见大量纤维素和炎性细胞,如嗜酸性细胞、中性粒细胞的浸润等。主要继发于基础呼吸系统疾病,如哮喘、支气管炎、肺不张和肺纤维性变等。II 型:非炎症细胞型,涂片主要可见黏液蛋白和纤维素,偶有少量炎性细胞。主要继发于一些先天性心脏病,特别是 Fontan 术后。有研究认为主要与肺静脉压增高及手术损伤或淋巴管畸形导致淋巴液渗出有关^[8]。国内报道多以 I 型为主,与国内文献报道有所不同。本研究的 28 例病例中有先天性心脏病基础的仅有两例,绝大部分以肺部感染和肺部基础性疾病为主。

塑形性支气管炎的临床表现主要取决于内生异物的生成速度及阻塞范围,症状以气道梗阻和严重低氧血症为主。表现为咳嗽、气促、发热,多为中高热,呼吸困难,甚至呼吸衰竭。管型阻塞的肺段、肺叶影像学上为相应部位的肺无充气区域,表现为不张或实变,有的患儿会出现纵隔气肿或皮下气肿。如果阻塞主气道,患儿会迅速出现呼吸衰竭甚至死亡。部分危重患儿需呼吸机支持治疗。

塑形性支气管炎的治疗关键是早诊断、抑制管型的生成,及时取出内生异物,缓解气道梗阻、改善通气。如果一般氧疗无效,应及时机械通气。治疗上除常规使用敏感抗生素、支气管扩张剂及激素等处理外,纤维支气管镜是目前诊治的最佳方式^[9-10]。其不仅可以吸出塑形样内生异物作为诊断依据,更可以去除外生异物后迅速解除气道阻塞,改善通气。操作过程中由于患儿气道阻塞明显,因此低氧血症通常不宜纠正,易对机

体尤其中枢神经系统造成不可逆性的损害。本研究中有 1 例患儿通过纤维支气管镜虽然去除内生异物,通气夜明显改善,血氧饱和度也恢复正常,但因低氧血症明显且持续时间较长,最终出现缺血缺氧性脑损害,并且遗留神经系统功能障碍。因此针对气道阻塞明显,在呼吸机辅助呼吸下仍然存在明显低氧血症的患儿,更应及早行纤维支气管镜术。在本研究病例中 28 例一次操作 16 例(57.1%),两次操作 8 例(28.6%),两次以上操作 4 例(14.3%)。说明本病的内生异物的清除往往一次不能完成,这与内生异物分布广泛单次无法完全清除完毕或再生成有关,所以这强调如患儿在行纤维支气管镜治疗后临床症状缓解不理想或好转后再次出现加重,均必须马上再行纤维支气管镜术。经过治疗后 26 例(92.9%)临床症状明显缓解,20 例顺利脱呼吸机。仍有 2 例反复脱呼吸机失败,最终 1 例死亡,1 例放弃,追其原因主要与病情进展广泛且迅速、内生异物再生成、持续低氧血症引起的多器官功能障碍及基础性疾病等因素有关。

塑形性支气管炎是一种高危型疾病,其进展快,病死率高,近年来逐渐引起临床的高度重视。对于肺部感染患儿如出现咳嗽、咳痰、单侧或双侧呼吸音降低、影像学上出现大片肺不张或实变均应警惕本病,其确诊依赖于纤维支气管镜的镜检。目前本病的治疗如通过常规内科保守治疗后临床症状不缓解,低氧血症无改善,尤其已经进行呼吸机辅助呼吸的重症患者,最有效的方法就是纤维支气管镜及时取出阻塞气道的内生异物。

参考文献

[1] Quasney MW,Orman K,Thompson J,et al. Plastic bronchitis occurring late after the Fontan procedure;treatment with aerosolized urokinase[J]. Crit Care Med,2000,28(6):2107-2111.

[5] Monnier L,Lapinski H,Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c)[J]. Diabetes Care,2003,26(3):881-885.

[6] Kim JS,Nah HW,Park SM,et al. Risk factors and stroke mechanisms in atherosclerotic stroke; intracranial compared with extracranial and anterior compared with posterior circulation disease[J]. Stroke,2012,43(12):3313-3318.

[7] 王燕琴. 高血糖并脑干梗死的磁共振特点及发病机制的探讨[D]. 福州:福建医科大学,2009.

[8] 许红. 脑梗死患者血浆同型半胱氨酸水平与颈动脉粥样硬化的关系[J]. 山东医药,2010,50(9):43-44.

[9] Boehme AK,Rawal PV,Lyerly MJ,et al. Investigating the utility of previously developed prediction scores in acute ischemic stroke patients in the stroke belt[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis,2014,23(8):2001-2006.

[10] 严江涛,张莉,邵姣梅,等. 血浆同型半胱氨酸水平与中国入首发脑卒中预后关系的研究[J]. 临床内科杂志,2008,3(3):163-166.

[2] 刘玺诚,江沁波,姜英,等. 纤维支气管镜在儿科呼吸系统疾病诊治中的应用及分析[J]. 中国实用儿科杂志,1999,1(9):548-550.

[3] 顾浩翔,陆敏,车大钊,等. 纤维支气管镜和肺泡灌洗术在肺不张诊断和治疗中的价值[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(4):262-264.

[4] 黄映辉,陈玉强. 纤维支气管镜在肺不张诊断治疗中的应用 70 例分析[J]. 中国误诊学杂志,2011,11(15):3717.

[5] 焦安夏,马渝燕,饶小春,等. 儿童肺炎支原体肺炎细菌性肺炎所致塑型性支气管炎 15 例临床分析[J]. 中国循证儿科杂志,2010,5(4):294-298.

[6] Deng J,Zheng Y,Li C,et al. Plastic bronchitis in three children associated with 2009 influenza A(H1N1) virus infection[J]. Chest,2010,138(6):1486-1488.

[7] Seear M,Hui H,Magee F,et al. Bronchial casts in children;a proposed classification based on nine cases and a review of the literature[J]. Am J Respir Crit Care Med,1997,155(1):364-370.

[8] Hug MI,Ersch J,Moenkhoff M,et al. Chylous bronchial casts after fontan operation[J]. Circulation,2001,103(7):1031-1033.

[9] Dabo L,Qiyi Z,Jianwen Z,et al. Perioperative management of plastic bronchitis in children[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol,2010,74(1):15-21.

[10] Hoskison E,Judd O,Dickinson E,et al. Plastic bronchitis requiring bronchoscopy[J]. J Laryngol Otol,2010,124(12):1321-1324.

(收稿日期:2016-06-21 修回日期:2016-08-09)

(上接第 4489 页)

[11] 王晶,刘家丰,郭兆慧,等. 高同型半胱氨酸血症与老年急性脑梗死预后的关系研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2013,15(6):599-601.

[12] 张超. 高同型半胱氨酸性脑梗死 TOAST 分型和 NIHSS 评分的研究[D]. 天津:天津医科大学,2013.

[13] Hacke W,Kaste M,Bluhmki E. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. J Vasc Surg,2008,48(6):1634-1635.

[14] Van Der Hoeven EJ,Dankbaar JW,Algra A,et al. Additional diagnostic value of computed tomography perfusion for detection of acute ischemic stroke in the posterior circulation[J]. Stroke,2015,46(4):1113-1115.

[15] Kate M,Shuaib A. Hyperacute posterior circulation ischemic stroke; shed DWI light[J]. Can J Neurol Sci,2014,41(2):139-140.

[16] Szárazová AS,Bartels E,Bartels S,et al. Possible morphological pathomechanisms of ischemic stroke in the posterior circulation of patients with vertebral artery hypoplasia[J]. J Neuroimaging,2015,25(3):408-414.

(收稿日期:2016-06-22 修回日期:2016-08-10)

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.010

医护合作照护模式对双下肢不等长患儿术后并发症的影响*

蒋小平¹, 蒋林峻², 陈霞²

(重庆医科大学附属儿童医院:1 护理部;2. 骨科中心 400014)

摘要:目的 比较传统护理模式与医护合作照护模式对双下肢不等长行 Ilizarov 外固定矫形术后患儿相关并发症的发生情况,寻找有利于减少术后并发症的照护模式。方法 以 2006 年 4 月至 2014 年 3 月因双下肢不等长在该院行 Ilizarov 矫形术的 56 例患儿为研究对象,以两种照护模式实施时间为分界点,将患儿分为传统护理模式组(对照组)和医护合作照护模式组(观察组),比较两组患儿手术后相关并发症的发生情况。结果 两组患儿均未发生严重的神经血管损伤、骨髓炎及骨质疏松等并发症,局部皮肤损伤、针道感染、再骨折、肌肉挛缩和关节僵硬等术后并发症总发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 对双下肢不等长行 Ilizarov 外固定矫形术患儿实施医护合作照护模式,能有效预防和减少术后并发症,有助于促进患儿术后康复,值得推广应用。

[关键词] 护理模式;医护合作;Ilizarov 外固定;肢体延长;术后护理;儿童
[中图分类号] R473.72 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4493-03

Effect of doctor-nurse collaborative care mode on postoperative complications in children patients with unequal length*

Jiang Xiaoping¹, Jiang Linjun², Chen Xia²

(1. Department of Nursing; 2. Department of Orthopedic, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To compare the occurrence situation of related complications after Ilizarov external fixation orthopedics between the traditional nursing mode and doctor-nurse collaborative care mode and to seek the care mode conducive to reduce postoperative complications. **Methods** Fifty-six children patients with Ilizarov external fixation orthopedics due to unequal length of double lower extremities in our hospital from April 2006 to March 2014 were taken as the study subjects and divided into the traditional nursing mode group(control group) and doctor-nurse collaborative care mode group (observation group) with the implementation time of the two care modes as the cut off point. The occurrence situation of postoperative related complications was compared between the two groups. **Results** No complications of serious neurovascular injury, osteomyelitis and osteoporosis occurred in the two groups. The total occurrence rate of postoperative complications such as local skin injury, needle tract infection, refracture, muscle atrophy and joint stiffness had statistical difference between the two groups($P<0.05$). **Conclusion** Implementing the doctor-nurse collaborative care mode in children patients with unequal length of double lower extremities treated by Ilizarov external fixation orthopedics can effectively prevent and reduce postoperative complications, conduces to postoperative rehabilitation and is worth promotion and application.

[Key words] nursing mode; doctor-nurse collaborative care mode; Ilizarov external fixation; limb lengthening; postoperative care; children

双下肢不等长患儿当双下肢长度相差大于 2 cm 时,可呈现明显的跛行步态,还可造成骨盆倾斜和代偿性脊柱侧弯^[1]。这种明显的外观畸形和体像改变,可导致患儿低自尊、社交障碍等,严重影响其身心健康。肢体延长手术尽管至今已经有一百多年的发展,但手术相关并发症一直是制约肢体延长技术开展和影响患者最终治疗结局的关键因素之一^[2]。虽然 Ilizarov 技术用于肢体短缩畸形的矫治已取得了满意的疗效^[3-4],但术后并发症如严重的神经血管损伤、针道感染、关节肌肉挛缩和僵直、轴向偏移、新骨延迟愈合等发生率依然居高不下^[5-6]。为了减少和防范并发症的发生,除术前周密设计、手术精细操作外,如何让患儿及家长积极配合治疗是促进愈合的重要环节之一。传统的患者照护中,护士工作的重心是患者住院期间的治疗和护理,对患者出院后的后续照护及最终治疗结局较少关注,医生对患儿及家长的居家照护方法和能力也缺乏系统的指导与评估^[7]。医护间缺乏对该类患儿照护的有效沟通,使肢体延长患儿及家长在并发症防范中未获得足够的资源和持续的

指导。有研究表明,影响患者最终治疗结局的关键要素之一是医护之间的有效沟通和协作^[8-9]。WHO 在 2010 年就开始极力倡导跨学科专业间的协作,以促进健康和卫生事业的发展。医护合作工作模式中,医护双方都认可并接受各自的行为和责任,合理分工、密切合作、相互促进^[10]。已有文献报道该模式在重症监护室(ICU)、新生儿、神经外科患儿照护中取得了良好的效果^[9]。2010 年 3 月至 2014 年 3 月作者将医护合作工作模式应用于双下肢不等长行 Ilizarov 矫形手术的患儿,降低了手术相关并发症发生率,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2006 年 4 月至 2014 年 3 月,在本院行 Ilizarov 技术结合胫骨延长治疗的双下肢不等长患儿作为研究对象。纳入标准:(1)双下肢绝对不等长患儿(外伤后遗骨骺损伤、外伤后骨畸形愈合、外伤后骨不连接、感染后骨大段缺损等);(2)接受 Ilizarov 技术结合胫骨延长治疗并知情同意参加本研究者。排除标准:(1)双下肢相对不等长患儿(臀肌挛缩

* 基金项目:国家临床重点专科建设基金资助项目[国卫办医函(2013)544 号];重庆市医学科研计划基金资助项目(2013-2-052)。 作者简介:蒋小平(1969—),副主任护师,硕士,主要从事儿科临床护理研究。

症、先天性髋关节脱位、骨盆倾斜等);(2)未接受 Ilizarov 技术结合胫骨延长治疗并不愿参加本研究。最终符合标准的患者共 56 例,男 42 例,女 14 例;年龄 12~16 岁,平均(14.60±0.95)岁;分别为外伤后遗双下肢不等长 39 例,感染后遗双下肢不等长 12 例,发育畸形性双下肢不等长 5 例;术前双下肢长度相差 3.50~9.00 cm,平均(6.12±1.40)cm。以医护合作工作模式实施的时间点 2010 年 3 月为界,将患者分为对照组 26 例(2006 年 4 月至 2010 年 2 月)和观察组 30 例(2010 年 3 月至 2014 年 3 月)。两组患儿的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较				
组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	术前双下肢 长度差距($\bar{x}\pm s$,cm)
观察组	30	22/8	14.66±0.98	5.8±1.56
对照组	26	20/6	14.53±0.93	6.4±1.10
t/χ^2		0.757	0.502	1.873
<i>P</i>		1.000	0.618	0.066

1.2 方法

1.2.1 手术方法及术后处理 患儿入院完善相关术前检查后,在静脉复合加硬膜外阻滞麻醉下,顺序行短缩下肢骨膜下腓骨横行截断,胫骨截骨上下两端平面各穿入 2 枚 2 mm 克氏针并组装好 Ilizarov 外固定架,骨膜下胫骨截断,调整固定 Ilizarov 外固定架,逐层关闭缝合切口。术后观察处理局部伤口情况,保持固定效果,术后 7 d 无异常者出院,并开始旋转外固定架螺帽进行肢体延长,每日分 4~6 次共延长 1 mm,14 d 后门诊复查 X 线片。以后每 2~4 周门诊随访,评估截骨端骨痂生长情况、外固定效果、延长方法及速度是否恰当,有无并发症发生等,直到外固定架拆除后 1~2 年。

1.2.2 对照组干预方法 对照组由管床医师和护士分别遵照术前、术后诊疗规范和护理常规进行术前准备,如协助患儿完善各项术前检查,提供心理支持,做好患肢皮肤准备等;术后监测患儿病情变化,预防术后并发症,给予饮食、活动指导,讲解体位配合重要性等,同时耐心解答患儿及家属的提问,提供康复指导等。医师和护士之间按照各自的常规进行干预,护士不参与医师与患者进行的术前谈话、病情解释沟通及医疗查房巡视,医师也不参与护士的护理程序查房及健康教育。出院前由医师单独指导患儿家长如何进行 Ilizarov 外固定架肢体延长的操作方法,护士单独为患儿家长指导针道护理方法。患儿出院后到门诊进行定期随访,在医生指导下进行肢体延长操作和康复训练。

1.2.3 观察组干预方法 观察组实施由医师组长、管床医师、责护组长、责任护士组成,以医护团队合作为基础的照护模式,共同评估和处理患儿术前、术后主要健康问题和照护重点,及时沟通协调,患者个性化的照护计划。从患儿入院时,医护就共同进行评估,根据患儿病情、年龄、个性心理特点、家长的文化背景及心理状态等情况制订照护计划,重视对患儿自护能力及家长照护能力的评估。术后密切观察患儿的生命体征、肢端循环灌注及感觉运动神经功能状况,及时评估并处理术后疼痛及伤口肿胀等。医护共同进行术前沟通和查房巡视,出现病情变化时共同参与讨论,寻找原因并制定对策。共同制订康复计划,并鼓励患儿早期活动。医护共同讲解针道护理方法、Ilizarov 外固定架肢体延长的操作方法,并通过演示、考核、提问、个性化标记等方法确保家长及患儿正确进行针道护理和延

长操作,为其制订随访时间表并强调定期随访的重要性。护士参与患儿出院后门诊随访,评估照护者的居家护理能力,与医生共同指导患儿饮食、肢体延长操作、针道护理和康复训练等。

1.3 观察指标 主要包括延长疗效和并发症发生情况。疗效评定依据肢体延长疗效评分标准进行^[1],包括下肢长度、力线偏距、大小腿比例、关节功能、疼痛和外观等指标,最终评价时间为拆除 Ilizarov 外固定架 1 年后,评价方式为医师和患者共同进行打分,满分为 100 分,90~100 分判为优,85~<90 分判为良,80~<85 分判为可,<80 分判为差;术后并发症发生情况由医师评定,住院期间每日观察至少 1 次,出院后每次随访均进行观察,分别记录在住院病历和门诊病历中。

依据针道感染 6 级分类方法进行评估^[3],Ⅰ级为局部红肿而渗出少,加强护理即可控制;Ⅱ级表现为局部红肿、疼痛、压痛和渗出较多,除局部护理外,还需使用抗菌药物才能控制;Ⅲ级的局部症状同Ⅱ级,单纯抗菌药物治疗无效,需要更换发生感染部位的克氏针;Ⅳ级为多针感染和松动,需要拆除整个外固定器;Ⅴ级针道感染在 X 线片上可见针道周围骨骼感染的征象;Ⅵ级针道周围有间歇性渗出和死骨形成,通常需要对针道周围骨骼进行刮出手术。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 对数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

两组患儿均配合完成了 Ilizarov 胫骨延长术,术后平均随访(3.9±1.02)年,观察组(3.37±0.28)年,对照组(4.53±1.19)年。根据影像学检查结果,提示截骨端再生新骨骨髓腔相通且患儿新生骨强度足够时,拆除外固定架。从骨延长开始到外固定架拆除的时间为骨愈合时间,两组患儿骨愈合时间有明显差异。拆除 Ilizarov 外固定架 1 年后,依据肢体延长疗效评分标准进行最终疗效评定,两组患儿的优良率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),而两组患儿肢体延长长度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但对对照组的平均长度较观察组长,见表 2。两组患儿均未发生严重的神经血管损伤、骨髓炎和骨质疏松等并发症,两组并发症总例数比较,差异有统计学意义($\chi^2=5.728,P=0.022$),但单项并发症如局部皮肤损伤、针道感染(Ⅱ级)、再骨折、肌肉挛缩和关节僵硬发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 2 两组患者治疗结果比较							
项目	<i>n</i>	疗效评级(<i>n</i>)				延长长度 ($\bar{x}\pm s$,cm)	愈合时间 ($\bar{x}\pm s$,d)
		优	良	可	差		
观察组	30	25	4	1	0	5.79±1.43	289.67±71.29
对照组	26	15	9	1	1	6.22±1.24	435.35±70.36
t/Z			2.081			1.183	7.674
<i>P</i>			0.037			0.242	0.000

表 3 两组并发症发生例数比较(<i>n</i>)			
项目	观察组(<i>n</i> =30)	对照组(<i>n</i> =26)	<i>P</i>
局部皮肤损伤	1	3	0.328
针道感染	1	4	0.172
肌肉挛缩	1	2	0.592
关节僵硬	1	2	0.592
再骨折	1	0	0.464
骨不连/延迟愈合	0	1	0.464
合计	5	12	0.022

3 讨 论

肢体延长手术经过一百多年的发展,以及所涉及的生物学、生物力学、病理生理学等学科的进步,使手术相关并发症发生率及严重程度正逐渐呈下降趋势。早期报道的严重休克、死亡及癫痫样抽搐少见发生^[11]。但有研究报道其并发症发生率为 22%~68%,国内学者报道的并发症发生率为 9.6%~110%(同一患者可同时出现多个并发症)。夏和桃^[11]将肢体延长并发症分为可逆和不可逆两大类。其中,针道感染、延长器钢针折断、延长期膝关节屈曲畸形、骨筋膜室综合征、膝关节脱位、骨不连、再骨折、畸形愈合等为可逆并发症,可通过一般外科处理、简单手术或再次手术得到恢复;不可逆并发症指并发症在治疗后肢体仍遗留功能障碍或残缺,如骨关节软骨损伤、骨性关节炎、神经损伤引起肢体部分功能障碍、肢体肌力和关节活动丧失、患肢坏死甚至需要截肢等,这些不可逆并发症的发生多与手术操作技术密切相关。本研究两组患者在观察期间均未发生不可逆并发症,提示医师手术技术操作较为熟练,虽然观察时间跨度较大,但观察组和对照组患儿接受的手术技术操作是没有明显差异的。主要并发症为局部皮肤损伤、针道感染、再骨折、延长期间肌肉挛缩和关节僵硬,通过外科换药、手术及功能锻炼得到康复。

Ilizarov 外固定架是一种三维全环式牵伸矫形器,通过对局部组织实施张力-应力作用而刺激骨组织生长,多根细克氏针在骨的不同平面交叉贯穿连于环形外固定架保持张力,应力刺激主要是通过肢体的负荷行走、主动或被动的功能锻炼获得。保持外固定架固定张力、合适的延长速度及负荷适度的功能锻炼是促进新骨生长的基本要素^[12]。延长新骨生长速度和质量通常采用愈合指数来表达,即新骨延长 1 cm 到完全矿化去除延长器所需时间,愈合指数越大提示治疗周期越长^[13]。在本研究中,对照组患儿的骨愈合时间明显长于观察组患儿,提示观察组患儿在骨延长治疗周期中获得的张力-应力刺激优于对照组。在传统患儿照护模式下,护士工作的重点是完成患儿住院期间的治疗和护理,对患儿及家长出院后能否完成 Ilizarov 外固定架固定效果的维护,如何正确旋转螺帽进行肢体延长,如何进行功能锻炼等缺乏关注,医护间也缺乏有效及时的沟通。2010 年开始实施医护合作工作模式,医师和护士共同对患者进行全面及时评估,共同制订照护计划,共同进行健康教育,确保患儿及家长在出院前就掌握了如何每日检查 Ilizarov 外固定架各螺帽有无松动、钢针张力有无降低、如何旋转螺帽进行肢体延长,并鼓励患儿早期活动等,这种照护模式使患儿得到了较好的延续性居家护理,整个治疗周期较对照组患儿明显缩短。

本次观察对象中最多见的并发症为针道感染,其原因与针道同外界相通且钢针固定时间长,在延长过程中钢针切割皮肤,钢针张力降低等有关^[14]。两组患儿均为针道Ⅱ级感染,对照组 4 例,观察组 1 例,经及时抗感染治疗后痊愈。虽然因样本量小,两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),但在医护合作照护模式下,医生和护士共同进行的出院前针道护理教育,以及护士随医师门诊评估与指导患儿家长针道护理方法,使针道感染的发生例数明显减少。

对照组患儿出现 1 例骨不连并发症,可能与术中骨膜损伤、延长速度不当有关^[1]。该患儿为骨髓炎后骨大段缺损,之前有多次住院治疗和手术经历等,患儿生理心理均有一定程度的创伤,对进行肢体延长手术充满了很高的期待,急于求成,就擅自增加了延长次数,最后导致了骨不连的发生。通过骨闭端病灶清除、植骨及自体骨髓移植加 Ilizarov 外固定技术,达到

愈合。提示在传统照护模式下,对患儿心理问题评估不足,对患者的照护缺乏整体观和延续性。观察组 1 例患儿发生再骨折,通过手法复位外固定后愈合。这可能与骨延长拆除外固定器的时间缺乏统一的客观指标,多由医师根据影像学检查情况进行判断,但骨的强度往往无法准确获得有关^[11]。在患儿拆除外固定架后,还应有计划地逐步增加运动量和负荷强度。

Ilizarov 肢体延长术是目前青少年下肢肢体不等长的主要治疗方法,尽管手术创伤较大、治疗周期长、相关并发症多,但通过医护间的有效沟通和协作,使患儿及家长获得了足够的资源和持续的指导,取得了较好的治疗结局,促进了患儿的身心康复,与 Tang 等^[9]研究结果一致。医护间有效的协作,才能提升患者照护的安全和质量^[9,15]。

参考文献

- [1] 曾皓,李明,刘星,等. Ilizarov 技术结合胫骨延长治疗儿童双下肢不等长[J]. 重庆医学,2016,45(4):508-510.
- [2] Landge V, Shabtai L, Gesheff M, et al. Patient satisfaction after limb lengthening with internal and external devices [J]. J Surg Orthop Adv, 2015, 24(3):174-179.
- [3] 秦泗河,李刚. Ilizarov 理论与技术的起源、发展与传播史 [J]. 中国骨与关节外科, 2010, 3(5):417-423.
- [4] Solomin LN. Ilizarov 技术基本原理及应用 [M]. 康庆林, 张长青, 柴益民, 译. 北京:人民军医出版社, 2012:163-172.
- [5] Bakva B, Rakovac I, Sindik J, et al. Complications in leg lengthening using an Ilizarov external fixator and intramedullary alignment in children: comparative study during a fourteen-year period [J]. Injury, 2015, 46(6):48-51.
- [6] Jaurequi JJ, Bor N, Thakral R, et al. Life- and limb-threatening infections following the use of an external fixator [J]. Bone Joint J, 2015, 97(9):1296-1300.
- [7] 陈静,张振香,谢红. 医护合作关系的研究进展 [J]. 中华护理杂志, 2011, 46(11):1136-1138.
- [8] 于红典,夏宝京,谢鹏. 医疗团队视角下新型医护关系的构建 [J]. 医学与哲学(人文社会版), 2010, 31(2):34-46.
- [9] Tang CJ, Chan SW, Zhou WT, et al. Collaboration between hospital physicians and nurses: an integrated literature review [J]. Int Nurs Rev, 2013, 60(3):291-302.
- [10] Cypres BS. Exploring the concept of nurse-physician communication within the context of health care outcomes using the evolutionary method of concept analysis [J]. Dimensions Crit Care Nurs, 2011, 30(1):28-38.
- [11] 夏和桃. 肢体延长的基础进展及临床有关问题 [J]. 中国矫形外科杂志, 2007, 15(8):605-612.
- [12] 刘振东,秦泗河. 骨延长的骨愈合原理医学 [J]. 医学与哲学, 2014, 35(10):11-12.
- [13] 夏和桃,李刚. 现代骨外固定概念的生物学基础及应用原则 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2011, 13(10):964-968.
- [14] 林项叶,王昌兴,董黎强. 肢体延长国内外研究进展 [J]. 医学综述, 2009, 15(17):2639-2642.
- [15] 于共荣,林琳. 骨病科建立医护一体化工作模式的做法与体会 [J]. 实用医药杂志, 2013, 30(6):576-576.

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.011

高强度聚焦超声联合中药扶正消瘤方治疗子宫肌瘤的研究^{*}

胡红¹,许芙蓉^{2△},但汉丽²,吕君²,魏薇¹,曾智鸿¹,江书碧¹
(重庆市江北区中医院:1.特检科;2.妇产科 400020)

[摘要] **目的** 评价高强度聚焦超声(HIFU)联合中药扶正消瘤方治疗子宫肌瘤的临床疗效。**方法** 110 例子宫肌瘤患者 191 个病灶采取 HIFU 联合中药扶正消瘤方治疗 3 个月,通过经阴道彩超观察比较治疗前后子宫肌瘤回声、体积及血流灌注的改变情况,进行统计学相关分析。**结果** 子宫肌瘤患者经 HIFU 联合中药扶正消瘤方治疗前后,肌瘤内部回声发生明显变化,靶区内出现不均质高回声增强区域,术后 3 个月还可出现液化坏死或钙化高回声;治疗后肌瘤体积明显变小,肌瘤周边滋养血管的搏动指数(PI)、阻力指数(RI)明显增加,Adler 半定量血流分级显示血流灌注明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** HIFU 联合中药扶正消瘤方治疗子宫肌瘤可导致肿瘤大小和血流参数发生明显变化,经阴道彩超可以无创性动态评价其疗效。

[关键词] 高强度聚焦超声;超声检查,多普勒,彩色;子宫肌瘤;中药
[中图分类号] R730.41 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4496-03

Study on high-intensity focused ultrasound combined with Chinese medicine Fuzheng Xiaoliu
Decoction in treatment of uterine fibroid^{*}
Hu hong¹, Xu Furong^{2△}, Dan Hanli², Lv Jun², Wei Wei¹, Zeng Zhihong¹, Jiang Shubi¹
(1. Department of Special Examination; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, Jiangbei District
Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400020, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical effect of high-intensity focused ultrasound(HIFU) combined with Chinese medicine Fuzheng Xiaoliu Decoction in the treatment of uterine fibroid. **Methods** One hundred and ten cases(191 lesions) of uterine fibroid adopted the treatment of HIFU combined with Chinese medicine Fuzheng Xiaoliu Decoction for 3 months. The changes of uterine fibroid echo, volume and blood perfusion observed by transvaginal color Doppler ultrasound were compared between before and after treatment and performed the statistical correlation analysis. **Results** The internal echo of uterine fibroid after the treatment of HIFU combined with Chinese medicine Fuzheng Xiaoliu Decoction had obvious change, the heterogeneity high-echo enhancement area appeared in the targeted area, liquefactive necrosis and calcification high echo could appear at postoperative 3 months; the tumor volume after treatment was diminished significantly, the pulse index (PI) and resistance index(RI) of peritumor nourishing vessels were increased significantly. The Adler semi-quantitative blood flow grade showed that intra-tumor blood perfusion was reduced significantly($P<0.05$). **Conclusion** HIFU combined with Chinese medicine Fuzheng Xiaoliu Decoction can result in significant changes of tumor size and intra-tumor blood flow parameters of uterine fibroid. The transvaginal color Doppler ultrasound can non-invasively evaluate its curative effect.

[Key words] high-intensity focused ultrasound; ultrasonography, doppler, color; uterine fibroid; Chinese herb

子宫肌瘤在女性生殖系统中是非常常见的良性肿瘤,育龄妇女中的发病率高达 20%~25%,可引起患者经期延长、经量增多,导致盆骶部酸痛不适、膀胱压迫、慢性贫血等症状^[1]。子宫肌瘤目前病因尚不明确,因应用内分泌药物治疗效果欠佳,不良反应较明显,故仍以手术治疗为主。子宫全切或部分切除的治疗方式对于育龄期妇女来说始终在心理及生理上都有较大影响,而且相关研究表明,子宫能分泌产生多种活性物质参与机体的生育、生理过程,绝经前即使在卵巢保留的情况下切除子宫,也常引起骨质疏松和更年期综合征,故临床迫切需要一种安全有效的方式来治疗子宫肌瘤^[2]。高强度聚焦超声(high intensity focused ultra-sound, HIFU)为一种无创治疗肿瘤的新型方法,它在子宫肌瘤、前列腺肿瘤以及骨肿瘤等方面应用已取得了良好疗效^[3]。传统中医治疗子宫肌瘤效果好,本院总结多年来临床经验,自拟扶正消瘤方对肌瘤患者从病因病机上进行调理论治。本研究通过应用经阴道彩超观察

比较两种治疗方式联合应用后子宫肌瘤的回声、体积、血流情况的变化,以探讨经阴道彩超无创评价 HIGU 联合应用中药扶正消瘤方治疗子宫肌瘤的有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2010 年 12 月至 2015 年 5 月经妇科及彩超检查诊断的子宫肌瘤患者 110 例,年龄 29~51 岁,平均年龄(39.05±4.12)岁,肌瘤直径 1.6~9.6 cm,单发肌瘤 72 例,多发肌瘤 38 例(病灶 119 个),所有子宫肌瘤患者在参加本研究前未行任何治疗。

1.2 仪器与方法

1.2.1 彩超检查 采用 GE LOGIQ-E9 彩色多普勒超声诊断仪,腔内探头频率 3~11 MHz。方法:嘱患者排空小便后,取膀胱截石位,经阴道探查,详细记录子宫肌瘤大小、部位、回声特征。子宫肌瘤体积公式: $V(\text{cm}^3) = (1/6) \times \pi \times \text{左右径} \times \text{上下径} \times \text{前后径}$ 。肌瘤体积缩小率(%) = [(治疗前体积 - 治疗

^{*} **基金项目:** 卫生部临床科研合作项目(MWHT-13-HZ001);重庆市卫计委中医药科技项目(ZY20150208);重庆市卫计委医学科研项目(2016MSXM132)。 **作者简介:** 胡红(1973—),副主任医师,本科,主要从事超声诊断及中西医结合影像学研究。 **△ 通讯作者,** E-mail: 1766590146@qq.com。

后体积)/治疗前体积]×100%^[4]。用彩色多普勒血流显像(CDFI)观察肌瘤内部的血流信号,按 Adler 血流分级进行血流分析:0 级,无血流信号;Ⅰ级,少量血流,可见 1~2 处点状血流;Ⅱ级,中量血流,可见一条主要血管,其长度超过病灶的半径或见几条血管或 3~4 个点状血管;Ⅲ级,丰富血流,可见 4 条以上血管或血管相互连通,交织成网。最后彩超显示肌瘤周边滋养血管,于血流最丰富层面用脉冲多普勒采集内径最粗滋养动脉频谱,测量搏动指数(PI)、阻力指数(RI)。

1.2.2 联合中药治疗方案

1.2.2.1 中药 黄芪 20 g,人参(党参)20 g,白术 15 g,茯苓 15 g,当归 15 g,莪术 10 g,山楂 15 g,川芎 10 g,三棱 10 g,柴胡 9 g,桂枝 9 g。

1.2.2.2 用法 中药每剂煎成每袋 200 mL 的汤剂 3 袋,1 剂/日,早中晚饭前 1 h 或饭后 2 h 服,经期停用,连续使用 3 个月。

1.2.3 HIFU 治疗

1.2.3.1 设备 采用 PRO 治疗系统,PRO2008 型超声聚焦肿瘤消融机(深圳市普罗惠仁医学科技有限公司)。频率 1.2~1.3 MHz,声功率 5 500 W/cm²,焦距范围 130 mm,焦域大小 3 mm×3 mm×11 mm,内置实时超声监测为 mylab60-65plus 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 2.5~8 MHz,B 超深度 164 mm。

1.2.3.2 操作方法 采用无麻醉下治疗。行血、尿、大便常规及肝肾功检查,排除严重心肺疾患,并签订知情同意书。患者前 2 d 开始食用易消化食物,禁食产气食物,HIFU 当天术前排空大便。适度充盈膀胱,取仰卧位,治疗区域皮肤均匀涂以超声耦合剂,水囊紧贴患者下腹部,治疗参数:常规输出功率为 260 W,治疗每个点的打击时间 0.10 s,间隔时间 0.20 s,打击次数 10 次。每发射 1 次,点间距为 2 mm,行间距为 4 mm,治疗层间距为 2 mm。个别参数随肌瘤位置的深浅、血供丰富程度及患者的耐受度有所调整。治疗在超声的实时监控下,内置超声探头精确定位后开始勾边治疗,按照由点到线、由线到面及由面到体的方式逐层扫描覆盖治疗靶区。

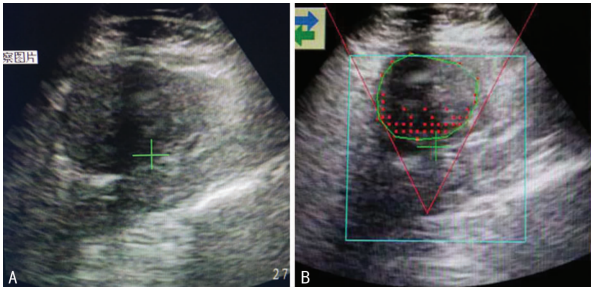
1.2.4 随访 HIFU 联合中药治疗后 1、3 个月进行随访,观察患者肌瘤回声、体积的变化及血流灌注的变化,以判断治疗效果。

1.3 统计学处理 采用 SAS6.12 统计软件进行分析,计量资

料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行治疗前后自身配对,组间差异进行 t 检验。计数资料采用频数表示,组间比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肌瘤治疗前后回声变化 110 例肌瘤患者,共 191 个病灶在治疗前后回声发生变化者占 85.9%(164 个病灶),表现为靶区内出现不均质高回声增强区域(图 1)。图 1A 显示治疗前超声图像显示肌瘤呈低回声,边界清楚,图 1B 超声实时监控图像显示,治疗后靶区灰度变化,出现不规则团块状、片状高回声。随时间延长,术后 3 个月随访肌瘤局部还可观察到液化坏死区域或钙化高回声。



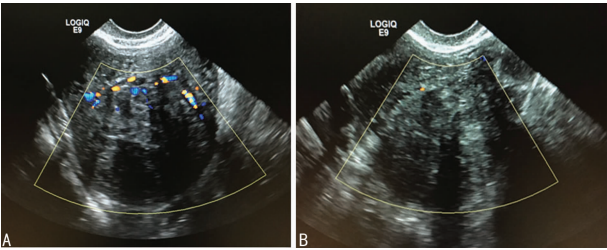
A:治疗前;B:治疗3个月后。

图 1 治疗前、后子宫肌瘤回声情况比较

2.2 肌瘤治疗前后体积及血流灌注表现 191 个肌瘤病灶在治疗前后体积均缩小,治疗前与治疗后 1 个月比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后 3 个月与治疗后 1 个月相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肌瘤周边滋养血管(PI、RI)治疗后明显增加,治疗后 1 个月与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后 3 个月与治疗后 1 个月相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肌瘤治疗后 1 个月 Adler 半定量血流分级Ⅱ级血流由 68.6%降至 17.3%,0 级血流由 8.9%增至 32.5%、Ⅰ级血流由 16.2%增至 47.6%,血流灌注明显减少(图 2)。图 2A 显示治疗前子宫肌瘤周边及内部血流丰富,Adler 血流分级达Ⅱ级;图 2B 显示治疗 3 个月后瘤体缩小,内部血流消失,边缘见点状血流,Adler 血流分级为Ⅰ级。治疗后 1 个月与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后 3 个月与治疗后 1 个月相比则无明显变化($P > 0.05$),见表 1。

表 1 治疗前、后子宫肌瘤体积、血供及血流参数的变化

时间	术前肌瘤平均体积 ($\bar{x} \pm s, \text{cm}^3$)	肌瘤周边滋养血管($\bar{x} \pm s$)		Adler 血流分级(n)			
		PI	RI	0	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ
治疗前	56.45±39.98	1.19±0.42	0.64±0.17	17	31	131	12
治疗后 1 个月	31.56±21.32	1.60±0.40	0.76±0.10	62	91	33	5
治疗后 3 个月	20.89±16.11	1.73±0.22	0.81±0.09	58	94	35	4



A:治疗前;B:治疗3个月后。

图 2 治疗前后子宫肌瘤血流情况对比

2.3 不良反应 110 例肌瘤患者大多数无明显不适,在 HIFU 术后有 4 例(3.6%)述下腹胀痛不适,未做特殊处理均于术后 1~3 h 后症状缓解。2 例(1.8%)出现下肢刺痛、麻木感,休息 1~2 d 后症状消失。无肠穿孔、肠坏死、膀胱损伤、皮肤烧伤等严重并发症发生。

3 讨 论

HIFU 通过特制的超声波换能器装置,使超声波束穿透软组织后聚焦于靶区,使能量得到数千倍的放大,局部组织内的温度可瞬间上升到 60~100 ℃,其所产生的空化效应、热效应、

机械效应使肿瘤组织发生凝固性坏死,失去增殖、浸润和转移的能力,并最终被机体吸收。HIFU 具有破坏组织深部预定靶区的能力,同时对靶区外组织不造成损伤,是一种非侵入性治疗技术,近年来常应用于临床无创性治疗肿瘤及非肿瘤疾病^[5]。HIFU 治疗通过聚焦的超声波直接作用于肌瘤瘤体后,造成肌瘤组织的凝固性坏死,从而阻止肌瘤的生长甚至使其萎缩或消失,进而减轻或缓解肌瘤引起的症状或体征,在保留子宫的同时,达到了治疗子宫肌瘤的目的^[6]。大部分子宫肌瘤通过 HIFU 的消融治疗,可以明显改善肌瘤患者的临床症状,无明显不良反应,不影响日常工作生活。

中医认为,妇女下腹有结块,或胀,或满,或痛者,是为癥瘕,子宫肌瘤依其临床表现归于中医癥瘕范畴。循“邪之所凑,其气必需”、“正气存内,邪不可干”等理论,本病多因脏腑不和,气机阻滞,瘀血内停,气聚为瘕,血聚为癥。正气虚弱是子宫肌瘤的病变基础,“血瘀胞宫、胞脉”是其病变实质,“气虚血瘀”为其主要病机。在论治大法上应以鼓舞元气、扶正固本(改善机体基本状况、提高机体的抗病力)为基础,兼重活血化癥、理气消瘕之法,从而达到扶正祛邪、标本兼治的目的。本院根据癥瘕病因、病理机制及临床经验总结,中医治疗采取益气扶正与化癥攻邪有机结合,治以补脾益气,行气化癥,自拟扶正消瘕方,方中以黄芪、党参、白术、茯苓补益脾胃之气,脾胃得健,则气血生化无穷;当归和血,补血行血,川芎、山楂、莪术、三棱活血行气消瘕,桂枝辛甘而温,温通血脉以行瘀滞,柴胡疏肝理气。诸药合用达到益气以固本培元,化癥以消瘕的目的。

经阴道彩超观察肌瘤的体积、回声变化简便易行,以往文献报道 HIFU 治疗 6 个月 后 89% 的瘤体缩小,瘤体平均缩小率达 43.1%,本次 HIFU 联合中药治疗的 110 例患者肌瘤体积明显缩小,平均缩小率为 60.3%^[7]。提示 HIFU 联合中药治疗子宫肌瘤的效果,可能优于单独使用 HIFU 的疗效,但还需要今后多中心的更多病例的研究。HIFU 治疗时肌瘤灰度变化的发生率与彩超和 MRI 的发现一致,本研究亦可观察到靶区内出现团状、斑片状高回声增强区域,后期随治疗时间延长还可观察到液化坏死区域或钙化,肌瘤回声明显变化为局部组织发生凝固性坏死所致^[8-9]。子宫肌瘤的膨胀性生长使其周围正常肌层受压形成假包膜,超声显示的肌瘤周边血管即为包膜血管^[10]。虽然肌瘤中心血供来源于外周血管网的分支动脉构成滋养血管树,内部相对缺乏血供,但彩超对血流的观察具有优势,能清楚显示肌瘤内部的一根或多根来自包膜血管的分支血管数目^[11]。Vaezy 等^[12]的研究提示空化效应能够促进血小板的激活,其聚集、黏附在血管内皮表面,在血管内局部形成血栓,从而使肌瘤周边及组织内部的血管腔变窄,发生栓塞导致血管数目减少。本研究按 Adler 血流分级法对肌瘤治疗前后血流进行半定量评估,证实 HIFU 联合中药治疗后 1 个月由于 HIFU 的空化效应作用,肌瘤的血管数目是明显下降的。治疗后 3 个月与 1 个月相比无明显变化甚至血管数目有少量增多的现象,可能是因为局部栓塞的血管数目随着时间延长没有继续增多,少数血管可能又出现再通所致。多普勒超声测量阻力指数 RI 和搏动指数 PI 可以不受声束与血流夹角的影响,其反映了血管远端阻力和动脉管壁弹性,孙立群等^[13]报道子宫肌瘤周边滋养血管 RI 的增加率可客观反映肌瘤的早期疗效,肌瘤周边滋养血管 RI 和 PI 增加,反映血管阻力增高管壁弹性降低,考虑由远端血管受阻和动脉管壁受损引起。本研究通过经阴道多普勒超声测量肌瘤周边滋养血管的 RI 和 PI 亦

证实,HIFU 联合中药治疗后子宫肌瘤的滋养血管的血管阻力是明显增加的,肌瘤体积缩小率也与 RI、PI 阻力的增加呈正相关。

综上所述,中药扶正消瘕方针对病理病机,通过对肌瘤患者体质的调理,益气扶正与化癥攻邪有机结合,固本培元,化癥消瘕。HIFU 作为一种非介入性物理治疗,针对肌瘤瘤体局部消融,使靶组织凝固性坏死,血栓形成,肌瘤细胞变性、凋亡。HIFU 联合中药扶正消瘕方两者的共同作用能够使肌瘤停止生长,体积缩小甚至逐步吸收,无创伤,不良反应轻微,无严重并发症,治疗子宫肌瘤安全、可靠,具有较好的临床效果。彩超观察子宫肌瘤的回声、体积及血流灌注的变化简便有效,对客观评价临床对子宫肌瘤的疗效具有较大价值。

参考文献

[1] Kennedy JE. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(4): 321-327.

[2] 徐军, 韩崎平, 孙蕾, 等. 聚乙烯乙醇与真丝线段栓塞子宫动脉治疗子宫肌瘤的临床研究[J]. 现代妇产科进展, 2001, 10(2): 99-101.

[3] Jody S, Elizabeth AP, Rebecca J, et al. Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata [J]. Obstetr Gynecol, 2004, 103(6): 1331-1336.

[4] Earabinovici S. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids [J]. Fertil Steril, 2006, 85(1): 22-28.

[5] Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2004, 11(12): 1061-1069.

[6] 王智彪. 聚焦超声治疗技术在妇科领域的研究与应用[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(9): 638-640.

[7] 陈红坚, 甘娜, 文勇, 等. 高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤和子宫腺肌瘤的临床应用[J]. 临床超声医学杂志, 2012, 14(2): 127-129.

[8] 魏佑荣, 黎克全, 黄国华, 等. 高强度聚焦超声消融子宫肌瘤及子宫腺肌病的临床疗效分析[J]. 中国超声医学杂志, 2010, 26(12): 1133-1136.

[9] 董英辉, 段亚男, 白文彩, 等. 高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤[J]. 中国计划生育和妇产科, 2012, 4(5): 54-56.

[10] Fleischer AC. Color doppler sonography of uterine disorders [J]. Ultrasound Q, 2003, 19(4): 179-189.

[11] Aitken EA, Hamid S. The normal human myometrium has a vascular spatial gradient absent in small fibroids [J]. Hum Reprod, 2006, 21(10): 2669-2678.

[12] Vaezy S, Noble ML, Keshavarzi A, et al. Liver hemostasis with high-intensity ultrasound: repair and healing [J]. J Ultrasound Med, 2004, 23(2): 217-225.

[13] 孙立群, 邹建中, 邓凤莲. 多普勒超声预测 HIFU 治疗子宫肌瘤早期疗效[J]. 中国肿瘤临床, 2009, 36(18): 1021-1023.

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.012

速度向量成像技术对冠心病患者颈总动脉弹性的研究*

谢 君,张 慷[△]

(广东医科大学附属医院超声科,广东湛江 524001)

[摘要] **目的** 应用速度向量成像技术(VVI)分析冠心病患者颈动脉壁运动速度、应变及应变率的变化特点。**方法** 根据冠状动脉造影结果及颈总动脉硬化程度分为3组,其中正常组20例,颈动脉形态学正常的冠心病组患者20例,颈动脉分叉处有附壁斑块并颈总动脉内中膜正常(IMT<1.0 mm)的冠心病组20例。利用VVI分析软件观测右侧颈总动脉管壁长轴后壁及短轴的收缩期峰值速度($V_{\max}$)、峰值应变($S_{\max}$)、峰值应变率($SR_{\max}$)。**结果** 无论颈动脉分叉处有或无斑块的冠心病组长轴纵向运动速度、应变及应变率分别均低于正常组($P<0.01$)。无论颈动脉分叉处有或无斑块的冠心病组短轴各壁运动速度、应变及应变率分别均低于正常组($P<0.01$)。**结论** 速度向量成像技术为颈动脉壁功能的评价提供了新的方法和指标,可评价冠心病患者颈总动脉硬化的早期改变。

[关键词] 速度向量成像;冠心病;动脉粥样硬化
[中图分类号] R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4499-03

Study on velocity vector imaging technology for common carotid artery elasticity in patients with coronary heart disease*

Xie Jun,Zhang Kang[△]

(Department of Ultrasound,Affiliated Hospital of Guangdong Medical University,Zhanjiang,Guangdong 524001,China)

[Abstract] **Objective** To use the velocity vector imaging(VVI) technology to analyze the characteristics of velocity, strain and strain rate of the carotid arterial wall motion in the patients with coronary atherosclerotic heart disease(CAD). **Methods** The research subjects were divided into three groups,including the normal group($n=20$),CAD group(carotid artery normal morphology, $n=20$)and CAD group(with plaque at carotid artery bifurcation, $IMT<1.0\text{ mm},n=20$). Dynamic imaging was performed on all subjects,including the long and short axis vessel wall movement. The systolic peak velocity($V_{\max}$),strain($S_{\max}$),strain rate($SR_{\max}$) of the right common carotid artery(CCA)in the long and short axis view were measured by VVI. **Results** The long and short axis of $V_{\max},S_{\max},SR_{\max}$ in the CAD groups without and with plaque at the carotid artery bifurcation were significantly lower than those in the normal group($P<0.01$). **Conclusion** VVI provides a novel method and indexes to assess the function of CCA wall motion, which can be applied to evaluate early vascular alteration in the patients with CAD.

[Key words] velocity vector imaging;coronary atherosclerotic disease;atherosclerosis

动脉粥样硬化有年轻化的趋势,如何早期检测动脉硬化也正成为相关研究的焦点。速度向量成像(velocity vector imaging,VVI)技术是基于二维灰阶图像基础上研究心脏及血管功能的新技术,能获得大量详尽反映心脏及血管生物力学特性的数据。目前,国内已有学者运用VVI技术研究冠状动脉病变程度与颈动脉粥样硬化严重程度的关系,但仍有争议,可能是由于冠状动脉病变程度的轻、中、重很难通过冠状动脉的多支狭窄或单支狭窄来判定。本研究旨在应用VVI技术检测颈动脉内-中膜正常及无斑块形成的冠心病患者颈动脉粥样硬化程度。在冠心病患者颈动脉并未出现形态学变化时,检出动脉早期出现的功能性改变,为临床早期诊断动脉硬化提供一种更有效的检测手段。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015年6~10月在本院心内科住院的疑是冠心病患者60例,根据冠状动脉造影结果及颈总动脉硬化程度分为3组,其中冠状动脉正常者20例为对照组,男11例,女9例,平均年龄(58.70 ± 8.74)岁;颈动脉形态学正常的冠心病患者20例(无斑块组),男10例,女10例,平均年龄($59.85\pm$

6.65)岁;颈动脉分叉处有附壁斑块并颈总动脉内中膜厚度正常($IMT<1.0\text{ mm}$)的冠心病患者20例(有斑块组),男12例,女8例,平均年龄(59.13 ± 6.08)岁。入组患者心功能Ⅰ~Ⅱ级,均无高血压、高脂血症、糖尿病等并发症,无缺血性脑卒中病史,心律基本匀齐。3组的性别比例、年龄、颈总动脉IMT、心率、射血分数等差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

1.2 方法 采用Siemens Acuson S2000型彩色多普勒超声诊断仪,探头型号14L5,频率5~14 MHz,配有VVI分析软件及DVD盘存储功能。所有入选病例在冠状动脉造影前1周内进行常规颈动脉超声检查。患者平卧位,头部后仰并稍偏向检查区的对侧,观察右侧颈动脉内中膜厚度及斑块情况。本研究的所有患者颈总动脉内中膜厚度均小于1.0 mm。连接同步心电图,嘱患者屏住呼吸,采集距分叉处1 cm处右侧颈总动脉长轴切面及短轴切面的动态图像并存储连续3个心动周期。应用Siemens S2000自带的VVI定量分析软件对二维图像进行分析,在VVI成像模式下,选取标准、清晰的图像进行分析。手动勾画血管内膜,进入VVI软件的Generic Curve分析程序,然后点击分析键,分析软件根据标记点自动识别和跟踪血管内

* 基金项目:2015年湛江市第二批非资助科技攻关计划项目(2015B01073)。 作者简介:谢君(1981—),主治医师,硕士,主要从事心血管研究。 [△] 通讯作者,E-mail:zhizhangkang@126.com。

表 1 研究对象一般资料比较(̄x±s)

组别	n	性别(男/女,n/n)	年龄(̄x±s,岁)	IMT(̄x±s,mm)	心率(̄x±s,次/分)	射血分数(̄x±s,%)
对照组	20	11/9	58.70±8.74	0.76±0.06	71.40±4.66	63.40±2.62
无斑块组	20	10/10	59.85±6.65	0.78±0.06	71.55±5.48	62.80±2.09
有斑块组	20	12/8	59.13±6.08	0.78±0.06	73.30±4.49	61.55±6.03

膜,软件分析每帧图像内斑点的运动方向和速度,用带箭头的直线表示,箭头的方向表示斑点的运动方向,直线的长短表示斑点的运动速度。根据描记范围,在速度、应变及应变率模式下,自动计算右侧颈总动脉长轴、短轴血管壁内膜位点的收缩期峰值运动速度(V_{max})、收缩期最大应变(S_{max})、收缩期最大应变率(SR_{max}),并自动绘制速度、应变、应变率曲线,储存以上参数各点在不同瞬时时间段的测量值。颈总动脉长轴选取后壁内膜进行分析,软件自动将短轴颈总动脉壁按顺时针方向平均分为 6 个侧壁进行分析,分别为:前壁、前内侧壁、后内侧壁、后壁、后外侧壁、前外侧壁。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,计量资料用 ̄x±s 表示。两样本均数比较采用 t 检验,多样本均数比较采用单因素方差分析,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

对照组的速度、应变及应变率曲线幅度正常,形态规则,管壁上各点达峰时间基本一致;冠心病组的速度曲线、应变曲线、应变率曲线主波波峰较对照组明显降低,且分叉处有斑块组曲线波峰较对照组更低,变化无明显规律、紊乱(图 1,2)。

对照组颈总动脉长轴后壁速度、应变及应变率均大于冠心病有斑块组及无斑块组,差异均有统计学意义(P<0.01),无斑块组颈总动脉长轴后壁速度、应变及应变率均大于有斑块组,差异有统计学意义(P<0.01),见表 2。

对照组颈总动脉短轴各壁速度、应变及应变率均大于冠心病有斑块组及无斑块组,差异均有统计学意义(P<0.01),无斑块组颈总动脉短轴各壁速度、应变及应变率均大于有斑块组,差异有统计学意义(P<0.01),见表 3~5。

表 2 各组右侧颈总动脉长轴后壁各项测值比较(̄x±s)

组别	n	V _{max} (cm/s)	S _{max} (%)	SR _{max} (s ⁻¹)
对照组	20	-0.35±0.08	12.51±3.02	1.43±0.27
无斑块组	20	-0.21±0.05 ^b	6.62±1.19 ^b	0.69±0.12 ^b
有斑块组	20	-0.11±0.03 ^{ab}	3.27±0.94 ^{ab}	0.31±0.09 ^{ab}

^a:P<0.01,与无斑块组比较;^b:P<0.01,与对照组比较。

表 3 各组右侧颈总动脉短轴各壁 V_{max} 测值比较(cm/s,̄x±s)

组别	前壁	前内侧壁	后内侧壁	后壁	后外侧壁	前外侧壁
对照组	-0.27±0.07	-0.26±0.07	-0.26±0.07	-0.27±0.08	-0.26±0.06	-0.25±0.06
无斑块组	-0.13±0.03 ^b	-0.15±0.05 ^b	-0.14±0.04 ^b	-0.16±0.05 ^b	-0.15±0.04 ^b	-0.15±0.04 ^b
有斑块组	-0.03±0.03 ^{ab}	-0.03±0.04 ^{ab}	-0.04±0.03 ^{ab}	-0.04±0.04 ^{ab}	-0.05±0.04 ^{ab}	-0.05±0.04 ^{ab}

^a:P<0.01,与无斑块组比较;^b:P<0.01,与对照组比较。

表 4 各组右侧颈总动脉短轴各壁 S_{max} 测值比较(%,̄x±s)

组别	前壁	前内侧壁	后内侧壁	后壁	后外侧壁	前外侧壁
对照组	6.23±1.46	6.03±1.32	5.96±1.04	5.80±1.24	6.12±1.24	6.22±1.44
无斑块组	4.14±1.03 ^b	4.23±0.83 ^b	4.54±0.75 ^b	4.23±0.80 ^b	4.33±0.79 ^b	4.44±0.82 ^b
有斑块组	2.45±1.19 ^{ab}	1.97±1.19 ^{ab}	1.95±1.24 ^{ab}	1.70±0.84 ^{ab}	1.99±0.92 ^{ab}	2.19±0.97 ^{ab}

^a:P<0.01,与无斑块组比较;^b:P<0.01,与对照组比较。

表 5 各组右侧颈总动脉短轴各壁 SR_{max} 测值比较(s⁻¹,̄x±s)

组别	前壁	前内侧壁	后内侧壁	后壁	后外侧壁	前外侧壁
对照组	0.58±0.10	0.56±0.10	0.59±0.11	0.57±0.13	0.56±0.11	0.57±0.11
无斑块组	0.44±0.08 ^b	0.40±0.08 ^b	0.37±0.06 ^b	0.38±0.10 ^b	0.40±0.08 ^b	0.38±0.07 ^b
有斑块组	0.15±0.10 ^{ab}	0.13±0.05 ^{ab}	0.15±0.07 ^{ab}	0.14±0.06 ^{ab}	0.16±0.08 ^{ab}	0.16±0.08 ^{ab}

^a:P<0.01,与无斑块组比较;^b:P<0.01,与对照组比较。

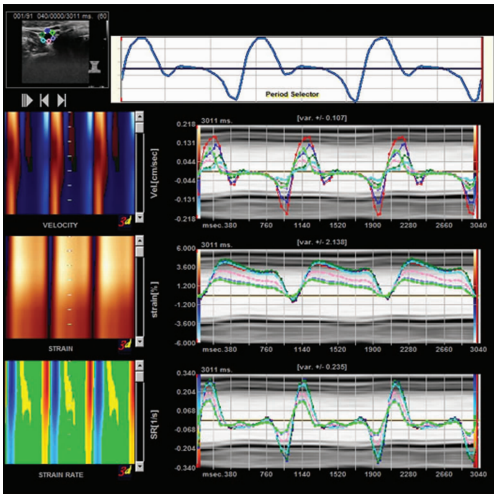


图 1 对照组颈总动脉短轴速度、应变及应变率图

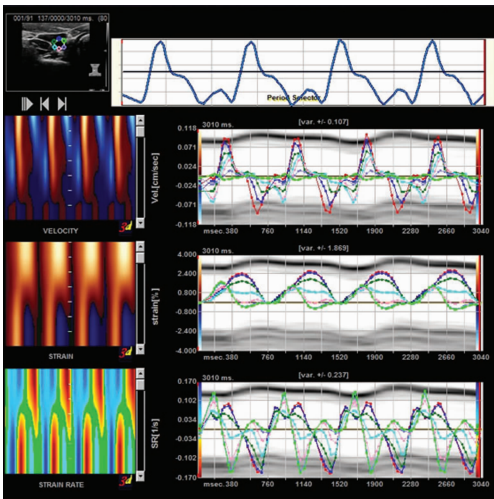


图 2 有斑块组颈总动脉短轴速度、应变及应变率图

3 讨 论

动脉粥样硬化超声二维图像上主要表现为：血管壁内中膜的增厚及粥样硬化斑块形成。目前临床上常用的彩色多普勒超声、核磁共振和血管造影等方法都很难对早期动脉粥样硬化进行客观评价，大多要在动脉内中膜增厚或出现硬化斑块才能被发现。所以在动脉管壁没有发生形态学改变时，应用以前的影像学检测手段是很难作出明确诊断的。而 VVI 技术弥补了以往检测方法的不足，VVI 技术是新近推出研究心血管壁运动功能的一种技术，它以斑点跟踪为主要原理，结合超声像素的空间相干、边界跟踪及周期监测等技术，获得含空间定位成像信息。VVI 技术是一种无创、定量评价心肌壁和血管壁弹性及运动功能的超声新技术^[1-2]。

国内外学者研究显示，颈动脉粥样硬化与冠状动脉病变程度高度相关，颈动脉粥样硬化与主动脉粥样硬化大约同时进行，而较冠状动脉粥样硬化发生要早^[3-7]。大量研究表明颈动脉内中膜的增厚、斑块、动脉弹性下降均是心血管疾病的重要的独立危险因素，目前国内外学者多认为动脉弹性功能下降是内中膜增厚及粥样斑块形成前的早期变化^[8-9]。

本研究发现无论冠心病分叉处有斑块或无斑块组颈总动脉短轴血管各壁或长轴血管的速度、应变、应变率均小于正常组，表明冠心病组患者颈动脉收缩期膨胀性减低，虽然冠心病患者在颈总动脉形态学还未发生明显改变之前，颈动脉的弹性

已发生改变，已存在血管内皮功能的损伤，结果还提示虽然颈总动脉内中膜厚度小于 1 mm 且仅仅分叉处有斑块形成，此时颈总动脉管壁形变能力下降，弹性已经发生改变；无斑块组颈总动脉短轴各壁或长轴血管速度、应变、应变率均大于有斑块组，考虑是因为颈动脉无斑块冠心病患者的血管损伤还在初期，且分叉处有斑块组颈总动脉的硬化较分叉处无斑块组的硬化程度重。

3 组颈动脉长轴较短轴各壁的速度、应变及应变率大。国外学者研究表明在早期动脉硬化时，通过检测长轴的管壁运动可以比短轴更早发现血管重构^[10]。

因此，应用速度向量成像测定颈总动脉内膜速度、应变及应变率对冠心病患者血管粥样硬化有一定的预测价值，可为早期发现、预防和治疗冠心病及血管病变提供依据。由于本研究观察病例较少，初步结论还需大样本量研究支持。

参考文献

[1] Kim SA, Lee KH, Won HY, et al. Quantitative assessment of aortic elasticity with aging using velocity-vector imaging and its histologic correlation [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(6): 1306-1312.

[2] Ma XJ, Duan YY, Yuan LJ, et al. Quantitative assessment of maternal common carotid artery mechanics using velocity vector imaging in pre-eclampsia [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012, 160(1): 30-34.

[3] Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(13): 1318-1327.

[4] Koskinen J, Magnussen CG, Taittonen L, et al. Arterial structure and function after recovery from the metabolic syndrome: the cardiovascular risk in Young Finns Study [J]. Circulation, 2010, 121(3): 392-400.

[5] 魏伟, 尹益民, 谭峰. 血管回声跟踪技术在评价不同透析方式对尿毒症患者股动脉弹性功能影响的应用价值 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30(20): 3248-3251.

[6] 张纳, 杨智航, 项明慧, 等. 超声评价 2 型糖尿病患者颈动脉病变与视网膜微血管病变相关性研究 [J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(8): 728-732.

[7] 张梅, 张运, 张薇, 等. 周围动脉内膜-中层增厚的诊断和药物干预的研究 [J]. 中华医学杂志, 2004, 84(15): 26-30.

[8] Huang XZ, Wang ZY, Dai XH, et al. Velocity vector imaging of longitudinal mechanical properties of upstream and downstream shoulders and fibrous cap tops of human carotid atherosclerotic plaque [J]. Echocardiography, 2013, 30(2): 211-218.

[9] Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study [J]. Stroke, 2001, 32(2): 454-460.

[10] Humphrey JD, Eberth JF, Dye WW, et al. Fundamental role of axial stress in compensatory adaptations by arteries [J]. J Biomech, 2009, 42(1): 1-8.

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.013

尿激酶溶栓治疗急性脑梗死后出血的临床效果分析*

黄才英, 刘本德[△], 刘金平

(华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊科, 武汉 430056)

[摘要] **目的** 探讨尿激酶溶栓治疗急性脑梗死后出血的临床效果与相关机制。**方法** 78 例急性脑梗死后出血患者分为观察组与对照组各 39 例, 对照组应用重组组织型纤溶酶原激活剂溶栓治疗, 观察组应用尿激酶溶栓治疗, 评定两组预后疗效、并发症发生情况与美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)变化情况。**结果** 治疗后观察组与对照组 NIHSS 评分都明显低于治疗前($P<0.05$), 血清 MMP-9 水平都明显低于治疗前($P<0.05$), 同时组间对比差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组和观察组的总有效率是 82.1%、94.9%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗期间并发症发生情况都明显少于对照组($P<0.05$)。**结论** 尿激酶溶栓治疗急性脑梗死后出血有很好的效果, 其作用的发挥可能与有效促进血清 MMP-9 水平降低有关。

[关键词] 尿激酶; 溶栓治疗; 急性脑梗死; 脑出血; 基质金属蛋白酶-9

[中图分类号] R743

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)32-4502-03

Analysis on clinical effects of urokinase thrombolytic therapy in treating hemorrhage after acute cerebral infarction*

Huang Caiying, Liu Bende[△], Liu Jinping

(Department of Emergency, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430056, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effects of urokinase thrombolytic therapy in treating hemorrhage after acute cerebral infarction. **Methods** Seventy-eight patients with hemorrhage after acute cerebral infarction in our hospital were equally divided into the observation group and the control group according to the random number table method. The control group was given the recombinant tissue plasminogen activator thrombolytic therapy and the treatment group was given the urokinase thrombolytic therapy. The prognosis, therapeutic effect, occurrence situation of complications, changes of NIHSS scores and serum MMP-9 content were evaluated in the two groups. **Results** After treatment, the NIHSS scores in the observation group and control group were significantly lower than before treatment($P<0.05$), serum MMP-9 level was significantly lower than before treatment($P<0.05$), meanwhile the difference between the two groups was statistically significant($P<0.05$). The total effective rate in the control group and observation group were 82.1% and 94.9% respectively($P<0.05$). The occurrence situation of complications during treatment period in the observation group was significantly less than that in the control group($P<0.05$). **Conclusion** The urokinase thrombolytic therapy has better effect for treating hemorrhage after acute cerebral infarction, its role may be related to effectively decrease the serum MMP-9 level.

[Key words] urokinase; thrombolytic therapy; acute cerebral infarction; cerebral hemorrhage; matrix metalloproteinase-9

急性脑梗死后出血是临床上比较常见的脑血管病,而出血也对脑干、下丘脑等生命中枢有直接损害作用^[1-4]。急性脑梗死后出血的治疗方式主要有内科保守治疗、脑室穿刺引流术、开颅血肿清除术等,其中保守治疗适应于出血量比较少的患者,特别是溶栓灌注治疗可以加快血凝块的溶解,解除血肿对周围脑组织的压迫。尿激酶是我国主要的溶栓药物,但是在临床应用尿激酶的应用也存在比较多的并发症^[4-9]。本文为此具体探讨了尿激酶溶栓治疗急性脑梗死后出血的临床效果与相关机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 7 月到 2015 年 2 月选择在本院诊治的急性脑梗死后出血患者 78 例,纳入标准:符合全国第四届脑

血管病学术会议通过的急性脑梗死后出血诊断标准^[3];年龄 18~70 岁,知情同意本研究且得到医院伦理委员会的批准;头颅 CT 检查无出血或低密度影,也无早期脑梗死影像。排除标准:已有呼吸、循环或脑干功能衰竭;发病前服用抗凝剂、抗血小板药物、纤溶剂等影响凝血功能的药物;合并血液病、肝病、严重心、肺、肾等疾病;既往有颅内出血,包括可疑蛛网膜下腔出血。根据随机数字表法分为观察组与对照组各 39 例,两组的性别、年龄、Hunt-Hess 分级^[5]、高血压/糖尿病病史、收缩压与收缩压对比差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者都常规应用甘露醇、速尿、清蛋白等脱水降颅压,脑保护及处理高血压/糖尿病并发症等治疗。

* 基金项目:华中科技大学同济医学院附属协和医院课题(JX3B08)。 作者简介:黄才英(1978—),主治医师,本科,主要从事急诊急救消化的研究。 [△] 通讯作者, E-mail:13907191851@139.com。

表 1 两组一般资料对比

组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	Hunt-Hess 分级 (Ⅱ级/Ⅲ级, <i>n</i> / <i>n</i>)	病史 (高血压/糖尿病, <i>n</i> / <i>n</i>)	收缩压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	舒张压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)
观察组	39	20/19	56.35±4.23	21/18	14/9	145.34±14.92	96.93±11.34
对照组	39	20/19	56.13±3.81	20/19	13/11	145.20±15.14	96.89±11.42
<i>t</i> / χ^2		0.000	0.201	0.056	0.204	0.194	0.098
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

同时所有患者给予脑室外引流,取前额中线旁开 2.5 cm,发际后 2.0 cm 处定点,常规消毒麻醉后用导丝引导内径 0.3 cm 的硅胶管,向垂直于两外耳孔假想联线方向插入 5.0 cm 左右,固定引流管。用生理盐水进行多次冲洗,连接抗虹吸引流管装置。对照组:应用重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA,德国勃林格殷格翰公司生产)0.6 mg/kg。观察组:应用尿激酶(尿液中提取,广东天普生化医药股份有限公司)125 万 U 溶于生理盐水 100 mL,持续静脉滴注 30 min。两组溶栓治疗 24 h 后行头颅 CT 证实无脑出血者给予氯吡格雷 75 mg/d。

1.2.2 观察指标 神经功能缺损评分:采用美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS),在治疗前与治疗 7 d 后进行评定^[3]。疗效标准:在治疗 7 d 后进行评定,采用 Karnofsky 评分 0~100 分进行分析,分数越高,症状及体征越好,分为治愈(90~100 分)、显效(70~80 分)、有效(40~60 分)、无效(0~30 分)4 个级别^[5]。总有效率=(治愈+显效+有效)/总有效×100%。并发症:观察与记录两组治疗 7 d 后发生的并发症情况,主要包括再出血、颅内感染、迟发脑积水等。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)检测:所有患者在治疗前与治疗 7 d 后抽取空腹肘静脉血 3~5 mL,4 ℃低温离心 5 min(1 000 r/min)后分离血清,取上层血清选择免疫荧光法测定 MMP-9 水平,测定试剂盒来自上海生物工程有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS14.00 软件进行分析,计量资料选择 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间对比采用 *t* 检验与方差分析;计数资料用构成比表示,对比采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NIHSS 评分对比 经过评定,治疗后观察组与对照组 NIHSS 评分都明显低于治疗前的(*P*<0.05),同时组间对比差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 两组治疗前后 NIHSS 评分对比($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	39	14.24±1.56	6.34±1.34	22.184	<0.05
对照组	39	14.29±1.87	9.19±1.84	14.767	<0.05
<i>t</i>		0.193	8.345		
<i>P</i>		>0.05	<0.05		

2.2 有效率对比 经过判定,治疗后观察组与对照组的有效率分别为 94.9%和 82.1%,观察组的总有效率明显高于对照组的($\chi^2=6.234$,*P*<0.05),见表 3。

2.3 并发症对比 经过观察,观察组治疗期间的再出血、颅内感染、迟发脑积水等并发症发生情况都明显少于对照组(*P*<

0.05),见表 4。

表 3 两组治疗有效率对比(*n*=39)

组别	治愈(<i>n</i>)	显效(<i>n</i>)	有效(<i>n</i>)	无效(<i>n</i>)	总有效(%)
观察组	20	10	7	2	94.9
对照组	9	10	13	7	82.1

表 4 两组治疗期间并发症发生情况对比[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	再出血	颅内感染	迟发脑积水
观察组	39	1(2.6)	2(5.1)	1(2.6)
对照组	39	5(12.8)	6(15.4)	5(12.8)
χ^2		4.858	3.894	4.858
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.4 血清 MMP-9 水平对比 经过检测,治疗后观察组与对照组血清 MMP-9 水平都明显低于治疗前的(*P*<0.05),同时组间对比差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 5。

表 5 两组治疗前后血清 MMP-9 水平对比($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	39	534.24±16.11	82.34±12.84	45.828	<0.05
对照组	39	531.29±21.24	182.34±11.45	34.914	<0.05
<i>t</i>		0.193	9.134		
<i>P</i>		>0.05	<0.05		

3 讨 论

急性脑梗死后出血是脑血管病较常见的一种严重临床类型,具有较高的病死率和致残率。其危险性主要在于出血及其分解产物对脑组织的直接损害、血肿和(或)扩大的脑室压迫周围脑组织、血肿占位和(或)脑脊液循环受阻等导致颅内压增高、血块降解产物还可以使蛛网膜粘连而发生交通性脑积水等^[9-10]。

不过在急性脑梗死后出血时,如果血流迅速恢复,损伤是可逆的,神经细胞可存活并恢复功能,脑代谢障碍也可得以恢复^[11]。故急性脑梗死后出血治疗的关键在于增加缺血局部的有效灌注量和及时改善脑循环。溶栓治疗是能迅速开通闭塞脑血管的有效方法,能及时恢复梗死区血液供应,挽救缺血半暗带,减轻再灌注损伤^[12]。而在溶栓药物治疗中,重组组织型纤溶酶原激活剂与尿激酶对缺血性脑梗死均具有较好的治疗作用,特别是尿激酶作为外源性非特异纤溶酶的直接激活剂,

本身不与纤维蛋白结合,可产生纤溶酶,可清除抑制因子对纤溶酶的抑制作用,有较强的溶解血肿作用,具有可反复应用、无抗原性、不良反应小等优点^[13]。本研究显示,治疗后观察组与对照组 NIHSS 评分都明显低于治疗前的($P<0.05$),同时组间对比差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组与对照组的有效率分别为 94.9%和 82.1%,观察组的有效率明显高于对照组($P<0.05$),说明尿激酶溶栓治疗能有效改善患者临床症状,提高总体治疗效果。

从急性脑梗死后出血的病理生理学状态看,患者脑部存在半暗带的脑血流,但是一旦血流恢复,受损神经元的功能可迅速恢复正常^[14]。但是溶栓治疗也可发生严重的致命性颅内再出血并发症,导致严重的预后。不过梗死灶内的小量出血有时是溶栓后早期再灌注的标志之一,可能改善临床预后。而尿激酶在血流中可被血浆-巨球蛋白抑制活性,因此局部用药更有优越性,安全性也比较高^[15]。本研究显示,观察组治疗期间的再出血、颅内感染、迟发脑积水等并发症发生情况都明显少于对照组($P<0.05$)。同时也有研究表明在密闭空间内溶解 10 mL 血肿所需的尿激酶最低量为 1 万 U,为此为规避应用大剂量尿激酶导致再出血的风险,在剂量上也要合理进行选择^[16]。

现代研究表明,血脑屏障的破坏与 MMPs,脑缺血再灌注后 MMPs 可以破坏血脑屏障、促进脑水肿的形成及炎性细胞的浸润、加快神经细胞的死亡,从而加重出血脑损害^[17]。MMP-9 是脑梗死病理学改变的重要介质,急性脑梗死后表达上调,并随后使血脑屏障和神经血管细胞外基质成分降解,从而导致血脑屏障的破坏和出血性转化^[18-19]。本研究显示,治疗后观察组与对照组血清 MMP-9 水平都明显低于治疗前的,同时组间对比差异有统计学意义($P<0.05$),表明尿激酶溶栓治疗能有效促进血清 MMP-9 水平降低,从而有利于改善预后。

总之,尿激酶溶栓治疗急性脑梗死后出血能缓解神经功能障碍,降低并发症的发生,从而提高治疗疗效,其作用的发挥可能与有效促进血清 MMP-9 水平降低有关。

参考文献

[1] 张恒,姚力,陈振杰,等.小剂量 rt-PA 与尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效比较[J].陕西医学杂志,2014,2(13):222-224.

[2] 李素姣,刘现义,万迎杰,等.静脉溶栓联合急诊 PCI 治疗 STEMI 的临床观察[J].中国实用医刊,2015,42(11):55-56.

[3] Choi JH, Park HS, Kim DH, et al. Comparative analysis of endovascular stroke therapy using urokinase, penumbra system and retrievable(solitaire) stent[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2015, 57(5): 342-349.

[4] 高成环.急性心肌梗死心血管内科治疗临床分析[J].中西医结合心脑血管病电子杂志,2015,3(13):56-57.

[5] Jacquin G, Oczkowski W. In acute ischemic stroke, early intraarterial treatment plus usual care improved functional

independence[J]. Ann Intern Med, 2015, 162(10): 2-4.

[6] 翟素英,张占科.尿激酶治疗老年急性心肌梗死 35 例疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,6(13): 863-864.

[7] Berkhemer OA, Majoie CB, Dippel DW. Intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2015, 372(12): 1178-1179.

[8] 梁洪磊. CT 引导下微创穿刺引流术治疗高血压基底节区出血疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2015,8(11): 45-46.

[9] 王宝伟,王东,刘传敏.腰穿置管脑脊液外引流联合尿激酶及地塞米松鞘内注射治疗蛛网膜下腔出血的疗效[J].中国实用医刊,2014,41(21):72-73.

[10] Wu F, Catano M, Echeverry R, et al. Urokinase-type plasminogen activator promotes dendritic spine recovery and improves neurological outcome following ischemic stroke[J]. J Neurosci, 2014, 34(43): 14219-14232.

[11] 徐晓云,温小萍,陈建南.尿激酶联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床疗效研究[J].中国热带医学,2014,14(8): 968-971.

[12] 刘秋武,尹丽鹤,姚亚红,等.尿激酶经颅脑脊液置换治疗重症脑室出血的临床疗效观察[J].中国煤炭工业医学杂志,2014,17(6):933-936.

[13] Asakuno K, Ishida A. Intraarterial vasodilator therapy immediately rescued pure cortical deafness due to bilateral cerebral vasospasm[J]. Surg Neurol Int, 2014, 6(5): 61-63.

[14] 张雪海,周少珑,张猛,等.磁敏感加权成像预测急性脑梗死患者动脉溶栓术后出血性转化的作用[J].海南医学,2014,17(9):2537-2539.

[15] 马士程,陈立云,张敏,等.阿托伐他汀对大脑中动脉栓塞大鼠尿激酶溶栓治疗的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(1):87-89.

[16] 路飞,黄冠敏,周永胜,等.脑室系统出血 66 例临床分析[J].中国基层医药,2014,14(9):2117-2118.

[17] Ebben HP, Nederhoed JH, Slikkerveer J, et al. Therapeutic application of contrast-enhanced ultrasound and low-dose urokinase for thrombolysis in a porcine model of acute peripheral arterial occlusion[J]. J Vasc Surg, 2015, 62(2): 477-485.

[18] 张金国,宋锦文.重组人组织型纤溶酶原激酶衍生物治疗下肢急性动脉栓塞的临床疗效观察[J].中国中西医结合外科杂志,2015,2(13):168-170.

[19] 常焕显,刘丽艳,王以翠,等.血清基质金属蛋白酶 9 水平与急性脑梗死溶栓后出血性转化的相关性[J].中国老年学杂志,2014,23(12):6558-6560.

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.014

脑室出血后脑血管痉挛的影响及治疗*

刘中洪,谭 可[△]
(武警重庆市总队医院神经外科 400061)

[摘要] **目的** 探索脑室出血后脑血管痉挛(CVS)的存在及其影响。**方法** 选取 CVS 患者 176 例,分为常规治疗组和抗痉挛组,所有患者按照脑室出血诊疗指南治疗,抗痉挛组在常规治疗基础上加用抗痉挛治疗。所有患者第 5~7、10、14 天做经颅多普勒(TCD)检查了解脑血流情况,计算血管痉挛指数,第 5、14 天所有患者做 MRI 灌注成像测定脑血容量判断有无脑缺血,并评估 CVS 及其影响。**结果** 脑室出血后,所有患者均存在脑血管痉挛,随着时间推移,痉挛指数不断增大,提示痉挛加重。抗痉挛组各时间段痉挛指数均低于常规治疗组($P<0.05$)。抗痉挛组灌注参数明显高于常规治疗组($P<0.05$)。所有患者随访 3 个月后发现,抗痉挛组的预后明显优于常规治疗组($P<0.05$)。**结论** 脑室出血后,通过抗血管痉挛治疗,可以更好的改善预后。

[关键词] 脑室出血;脑血管痉挛;脑灌注;脑缺血

[中图分类号] R651.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4505-02

Influence and therapy of cerebral vasospasm after ventricular hemorrhage*

Liu Zhonghong, Tan Ke[△]
(Department of Neurosurgery, Chongqing Corps Hospital of Armed Police Forces, Chongqing 400061, China)

[Abstract] **Objective** To explore the existence and influence of cerebral vasospasm(CVS) after ventricular hemorrhage. **Methods** Totally 176 patients with CVS were divided into the conventional therapy group and antispasmodic group. All patients were treated according to the guidelines of diagnose and therapy for ventricular hemorrhage. The antispasmodic group was added with antispasmodic therapy on the basis of the conventional treatment. The transcranial Doppler(TCD) sonography was performed in all the cases on 5—7,10,14 d for understanding the cerebral blood flow situation. The vascular spasm index(VSI) was calculated. All cases were performed the MR perfusion weighted image(MR-PWI)on 5,14 d for determining cerebral blood volume and judging cerebral ischemia. Then CVS and its influence were evaluated. **Results** Cerebral vasospasm after ventricular hemorrhage existed in all cases. VSI was gradually increased with time elapse, which indicating that spasm was aggravated. VSI at various time periods in the antispasmodic group was lower than that in the conventional therapy group($P<0.05$). The perfusion parameters in the antispasmodic group were significantly higher than those in the conventional therapy group($P<0.05$). The 3-month follow up found that the prognosis in the antispasmodic group was better than that in the conventional therapy group($P<0.05$). **Conclusion** The anti-vasospasm therapy after cerebral ventricular hemorrhage can better improve the prognosis.

[Key words] ventricular hemorrhage; cerebral vasospasm; cerebral perfusion; cerebral ischemia

脑室出血是神经外科常见的临床疾病,起病急、发展快、病情凶险,致死率和病残率高。随着治疗观念的改变和外科技术的提高,治疗效果得到很大的改善。为进一步提高疗效,在治疗过程中,本研究不断探索脑室出血中脑血管痉挛(cerebral vasospasm,CVS)的发生和危害,并予以预防和治疗,取得了较好的疗效,现将情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月至 2014 年 12 月本院 176 例 CVS 患者,其中男 108 例,女 66 例,平均年龄 50.2 岁,外伤性脑室出血 25 例,自发性脑室出血 151 例,行脑室外引流的 110 例,腰池引流 43 例。纳入标准:(1)CT 诊断明确的脑室出血;(2)参照王忠诚^[1]脑出血意识分级纳入意识在 1~4 级的患者,深昏迷患者予以排除。将入选 176 例按照随机数字分为常规治疗组($n=85$)和抗痉挛组($n=91$),两组患者一般资料比较差异无统计学意义。本课题经过本院医学伦理委员会同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

所有患者入院后都按照诊疗指南予以正规脑室出血治疗,主要止血、脱水、神经营养等治疗,并积极予以

脑室外引流或者腰池引流,出血量极少的予以单纯保守治疗。抗血管痉挛组加用抗痉挛治疗,按照神经外科对血管痉挛专家共识意见抗痉挛治疗,主要包括尼莫地平、3H 治疗(高血压、高血容量和血液稀释治疗)等。所有患者随访 3 个月。

1.2.2 经颅多普勒(TCD)检查

所有患者在第 5~7、10、14 天作 TCD 了解脑血流情况,评估有无血管痉挛。主要通过探头,测定颈内动脉及颅内主要分支血管峰值流速(V_s)和平均流速(V_m)等指标。计算同侧痉挛指数(V_mMCA/V_mICA),作为评价血管痉挛的指标。痉挛指数大于 3 则认为有痉挛存在^[2]。

1.2.3 MRI 评价脑血流灌注

为减少辐射和造影剂反应,本课题使用 1.5T 核磁共振测定脑灌注情况。所有患者第 5、14 天做 MRI 灌注成像(PWI)测定脑血容量了解脑组织血供情况,以脑平均血容量作为灌注参数,评估脑血供情况,进而了解血管痉挛情况。并观察两组脑血流灌注参数值的差异。

1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件进行数据处理,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间对比采用 t 检验,同组不同时间比较采用方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会面上项目(20142231)。 作者简介:刘中洪(1971—),副主任医师,硕士,主要从事颅脑外伤和脑血管疾病的研究。 [△] 通讯作者,E-mail:120288574@qq.com。

表 1 两组 TCD 测定痉挛指数比较(±s)

组别	n	第 5 天	第 6 天	第 7 天	第 10 天	第 14 天
常规治疗组	85	2.53±0.39	3.89±0.22	4.15±0.43	5.65±0.27	4.56±0.19
抗痉挛组	91	2.25±0.27 ^a	3.43±0.31 ^a	4.02±0.41 ^a	4.92±0.29 ^a	4.13±0.22 ^a

^a:*P*<0.05,与常规治疗组比较。

2 结 果

2.1 TCD 测定痉挛指数 所有患者第 5 天痉挛指数均大于 3,提示有痉挛存在,随着时间推移,痉挛指数不断增大,提示痉挛加重。抗痉挛组各时间段痉挛指数均低于常规治疗组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

2.2 MRI 灌注参数 常规治疗组第 14 天灌注参数低于第 5 天,差异有统计学意义(*P*<0.05),提示第 14 天血管痉挛较第 5 天严重,抗痉挛组两个时间点差异无统计学意义(*P*>0.05),提示血管痉挛加重不明显。两个时间点,抗痉挛组灌注参数明显高于常规治疗组,差异有统计学学意义(*P*<0.05),说明抗痉挛治疗后脑灌注明显好转,见表 2。

表 2 两组 MRI 灌注参数比较(±s)

组别	n	第 5 天	第 14 天
常规治疗组	85	32.51±2.24	47.32±3.21 ^b
抗痉挛组	91	41.27±2.36 ^a	43.25±2.17 ^a

^a:*P*<0.05,与常规治疗组比较;^b:*P*<0.05,与同组第 5 天比较。

2.3 ADL 预后判定 所有患者随访 3 个月,按照 ADL 分级量化评估,抗痉挛组的预后(17.29±2.36)明显优于常规治疗组(13.66±2.24),差异有统计学意义(*P*<0.05)。

3 讨 论

脑室出血是一种常见的严重的临床急症,它的主要临床表现为出血刺激和脑脊液循环阻塞引发的颅内高压症状,脑室出血通过出血刺激和压迫脑室周围结构产生严重的神经功能障碍,也可能导致脑脊液循环梗阻、持续脑室扩大、颅内压增高和急性非交通性脑积水,使病情迅速恶化,甚至导致患者死亡。近年来,随着治疗观念的改变和外科技术的提高,治疗效果得到很大的改善。脑血管痉挛是一种严重的并发症,可以加重脑缺血、缺氧、脑水肿及形成脑梗死,导致严重的继发性损伤,甚至和神经细胞凋亡有关^[3-4]。因此,脑血管痉挛的早期预测和治疗具有重要意义。自发性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛已经成为神经外科学最广泛研究的领域之一,研究也较为深入^[5-6]。脑血管痉挛的存在、危害和治疗已形成专家共识,在脑室出血的领域内研究甚少,Raya 等^[7]认为非动脉瘤性蛛网膜下腔出血,血管痉挛仍然是导致严重后遗症的原因。

在脑室出血治疗过程中,作者发现而许多手术效果好,甚至出血量少的患者在治疗过程中,出现病情反复,通过 CT 检查发现,一些脑室出血患者在出血后,出现明显的弥漫性脑缺血表现,通过扩血管治疗,可以取得明显疗效,因此,作者推测脑室出血后脑血管痉挛的存在。

脑室出血后,由于脑脊液主要从脑室产生,随着脑脊液的循环,血液进入蛛网膜下腔,形成继发性蛛网膜下腔出血。从而导致如同自发性蛛网膜下腔出血一样的血管痉挛。血液裂解产物释放等引起脑血液循环自主调节功能紊乱是目前比较公认的 CVS 发生原因,其主要机制可能是血红蛋白分解氧自由基产生,以及脑脊液及脑血管周围血管活性物质之间的比例失衡,即内皮素-1(ET-1)、儿茶酚胺等缩血管活性物质的增加,以及舒血管神经递质的减少,是促使 CVS 发生的重要原因^[8]。

作为脑血管检查,目前 DSA 仍然是诊断 CVS 的金标准,

但 DSA 属于有创检查,费用高,时间长,对一些脑室出血的患者可能加重病情变化。TCD 是一种无创检查,是颅内血流动力学检查中能反映脑血管内血流动力学的有效手段,TCD 与 DSA 相比具有及时、无创、方便、可重复、实时检查等优点,且能直接获得颅内动脉血流速度参数,间接评价颅内动脉的管径及血流变化^[9-10]。因此本研究采取床旁 TCD 监测脑血流动力学的变化。MCA 是颈内动脉的直接延伸部分,系供应大脑半球最粗大的动脉,其供应大脑半球所需血流量的 80% 左右,可基本上反映颈内动脉幕上血流情况,所以选 MCA 为监测对象^[11]。同时,随着影像技术的成熟,MRI、CT 对脑缺血的检查不仅可以定性,也可以定量检测脑组织灌注情况,本课题中利用 MRI 检测脑组织灌注情况,进一步对脑血流情况进行检测,更好的评估血管痉挛情况。

研究认为,脑室出血后的临床症状与继发性血管痉挛有关^[12],Regula 等认为脑室出血和自发性蛛网膜下腔出血有相似性,他们通过抗血管痉挛治疗,临床症状及预后得到明显改善^[13]。有些脑室出血后严重血管痉挛甚至可能通过灌注血管解痉药治疗,在本研究中,通过 TCD 和 MRI 检测发现,脑室出血后 5~7 d 就有明显脑血管痉挛的存在,并能够影响脑组织灌注,到 10~14 d 达到高峰,临床上可见脑组织的弥漫性缺血,水肿,患者意识加深等^[14]。尼莫地平在脑血管痉挛中的作用已得到专家共识,它作为钙通道阻滞剂,它能够透过过血脑屏障,对脑血管有选择性扩张作用,解除脑血管痉挛,改善脑供血。秦岭等^[15]报道脑室出血后尼莫地平能够减轻脑水肿,促进神经功能的恢复。本文通过使用尼莫地平解痉,提高血容量,增加灌注压等早期抗痉挛治疗,抗痉挛组血管疗效明显好于常规治疗组,同时,随着时间推移,血管痉挛加重情况也不明显,脑组织灌注的差异也不明显,临床上脑缺血表现轻微甚至没有,通过最后的预后随访可见抗痉挛组,明显优于常规治疗组。

通过本课题研究脑室出血后,脑血管痉挛是存在的,并对脑组织产生严重的后果,因此通过在脑室出血的常规治疗基础上,早期预防和治疗血管痉挛,可以更好地改善脑室出血的预后。

参考文献

[1] 王忠诚. 神经外科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2012:561-565.
[2] 屠传建,柳建生,宋大刚,等. 经颅多普勒对外伤性脑血管痉挛的诊断价值[J]. 中华创伤杂志, 2011, 27(3): 221-223.
[3] Hanafy KA, Stuart RM, Khandji AG et al. Relationship between brain interstitial fluid tumor necrosis factor- α and cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. J Clin Neurosci, 2010, 17(7): 853-856.
[4] Inagawa T, Yahara K, Ohbayashi N. Risk factors associated with cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neurol Med(下转第 4510)

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.015

老年晚期非小细胞肺癌患者循环肿瘤细胞与 EGFR-TKI 疗效的相关性研究*

何文杰¹, 江波^{1△}, 金从国², 涂长玲¹, 朱颖¹, 陈晓群²
(昆明医科大学第三附属医院:1. 干部医疗科;2. 肿瘤研究所, 昆明 650118)

[摘要] **目的** 探讨老年晚期非小细胞肺癌患者循环肿瘤细胞(CTC)的表达与表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)疗效相关性。**方法** 66 例老年晚期非小细胞肺癌的患者,以全部患者 CTC 表达数值的中位数为分界点,高于中位数的为高表达组,低于中位数的为低表达组均予 EGFR-TKI 类药物治疗,对其疗效及预后进行对比。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,Log rank 法检验及 Cox 多因素回归分析。**结果** 疗效方面 CTC 低表达组有效率为 53.3%(16/30);CTC 高表达组有效率为 27.8%(10/36),两组差异有统计学意义($P<0.05$)。预后方面 CTC 低表达组和 CTC 高表达组,中位总生存时间分别为 22.8 个月(95%CI:18.9~26.8 个月)和 18.3 个月(95%CI:14.8~21.9 个月),中位无进展生存时间分别为 11.5 个月(95%CI:15.0~8.1 个月)和 5.6 个月(95%CI:2.9~8.2 个月),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** CTC 表达水平的变化与 EGFR-TKI 治疗的疗效及预后呈负相关,可作为老年晚期非小细胞肺癌患者 EGFR-TKI 治疗的疗效及预后的预测指标。

[关键词] 癌,非小细胞肺;循环肿瘤细胞;表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂
[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4507-04

Study on relationship between efficacy of EGFR-TKI and circulating tumor cell in elderly patient with advanced non-small cell lung cancer*

He Wenjie¹, Jiang Bo^{1△}, Jin Congguo², Tu Changling¹, Zhu Ying¹, Chen Xiaojun²

(1. Department of Cadres' Medical Treatment; 2. Tumor Research Institute, Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650118, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the association between the efficacy with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor(EGFR-TKI) and the expression of circulating tumor cells(CTC)in elderly patient with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** Sixty-six elderly patients with advanced NSCLC were included. The median of expression number of CTC in all cases served as the cut-off point. The patients were divided into the CTC high expression group and CTC low expression group according to whether being higher or lower than the median. The two groups were given EGFR-TKTI medication therapy. The effects and prognosis were compared between the two groups. The survival analysis adopted the Kaplan-Meier method, Logrank test and Cox multivariate regression analysis. **Results** The efficacy rate of the CTC low expression group was 53.3%(16/30), whereas which of the CTC high expression group was 27.8%(10/36), the difference was statistically significant($P<0.05$). The median overall survival time in the CTC low expression group and CTC high expression group were 22.8 months(95%CI:18.9—26.8 months) and 18.3 months(95%CI:14.8—21.9 months) respectively. The median progression-free survival time was 11.5 months(95%CI:15.0—8.1 months) and 5.6 months(95%CI:2.9—8.2 months) respectively, the difference between the two groups was statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** The change of CTC expression level is negatively correlated with the efficacy and prognosis of EGFR-TKI therapy and can serve as the predictive indexes of efficacy and prognosis in elderly patients with advanced NSCLC.

[Key words] cancer, non-small cell lung; circulating tumor cell; epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)已成为导致人口死亡的重要疾病之一。局部肿瘤的进展及血行转移是导致患者死亡的主要原因。而肿瘤远处转移的前提是肿瘤细胞能够进入外周血中形成循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)^[1]。老年 NSCLC 患者初诊时多已属晚期,且其心肺功能差,并发疾病多,往往失去了手术及化放疗的机会。表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)已成为具有 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者一线治疗。但耐药性的发生限制了 EGFR-TKI 的使用。如何在治疗过程中适时评估 EGFR-TKI 疗效及预后是一个难题。多项临床研究均显示 CTC

表达水平的变化与肺癌患者的疗效及预后密切相关^[2-4]。因此本文以老年晚期 NSCLC 患者为研究对象,旨在探讨外周血 CTC 与 EGFR-TKI 疗效及预后之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 筛选本院干部医疗科 2012 年 10 月至 2014 年 5 月收治且经病理组织学诊断的老年晚期 NSCLC 患者 66 例,纳入标准:(1)年龄超过 70 岁;(2)经病理或脱落细胞学诊断确诊为 NSCLC;(3)经影像检查为Ⅲb~Ⅳ期患者;(4)预计生存时间大于 3 个月;(5)既往未行化疗或放射治疗。排除标准:(1)缺乏肺癌病理学诊断;(2)已接受化疗及放射治疗;(3)

* 基金项目:云南省科技厅应用基础研究面上项目(2012FB164)。 作者简介:何文杰(1979—),主治医师,博士,主要从事肺癌的内科治疗及研究。 △ 通讯作者, E-mail:jiang-bo@csc.org.cn。

依从性较差。其中男 40 例,女 26 例,男女比例为 1.82 : 1.00, 年龄 70~84 岁,平均年龄 76 岁,病理类型:腺癌 58 例,鳞癌 8 例。TNM 分期:ⅢB 期 4 例,Ⅳ期 62 例,功能状态(PS)评分 0~1 分 44 例,≥2 分 22 例。治疗前后均行胸腹部 CT、彩超、颅脑 MRI、心电图,血常规、血生化及肿瘤标志物检查。依据本实验数据,根据统计学的方法,以全部患者 CTC 表达数值的中位数 68.5 为分界点,高于中位数的为 CTC 高表达组,低于中位数的为 CTC 低表达组。本研究已获本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 根据医生经验从以下 3 种 EGFR-TKI 类药物中任选一种。吉非替尼片(阿斯利康公司生产)使用剂量为每次 250 mg,口服,每天 1 次;厄洛替尼片(美国罗氏公司生产)使用剂量为每次 150 mg,口服,每天 1 次;盐酸埃可替尼片(浙江贝达药业公司生产)使用剂量为每次 125 mg,口服,每天 3 次。无论选择何种药物均至少服用 1 个月。

1.2.2 实验方法

1.2.2.1 标本采集 所有患者在治疗前先从肘正中静脉中抽血 1 mL,加入肝素抗凝混匀,并在采集后 2 h 内进行检测。

1.2.2.2 抗体及试剂 CD45-PC5、CK18-FITC、EGFR-PE、NH4CL 溶血素,均购于美国 Beckman coulter 公司。流式细胞仪 EPICS XL(美国 Beckman coulter 公司)。小鼠抗人 cytok-eratin 18(CK18/PE) & 小鼠(Isotype Control/PE) kit;小鼠抗人 CD45(Leuko-cyte Common Antigen)/PE-Cy5 和小鼠 Iso-type Control;小鼠抗人 EGFR/FITC & 小鼠 Isotype Control/FITC;FACSTM Permeabilizing Solution2(Perm2)破膜通透液(10×);淋巴细胞分离液。均购于美国 Beckman coulter 公司。

1.2.2.3 CTC 的检测 取试管加入 20 μL CD45-PC5、20 μL EGFR-PE 和 20 μL CK18-FITC,加入肝素抗凝的全血 100 μL,摇匀后避光室温保存 30 min。然后加入 NH4CL 溶血素 2 mL 溶血,15 min 后上机检测,表达 CD45⁺CK18⁺的细胞为患者外周血残留的肿瘤细胞(CTC)。取患者肝素抗凝血 5 mL 混匀。用磷酸盐缓冲液(PBS)或生理盐水将血液 1 : 1 稀释。用 15 mL 离心管先加入 Ficoll 淋巴细胞分离液 5 mL,再加入稀释后的血液 10 mL,延管壁缓缓加入到 Ficoll 上层。2 300 r/min 离心 30 min,收集单核细胞层界面细胞,加入 2 mL PBS,轻轻混匀,1 000 r/min 离心 5 min,弃上清液。分别取 100 μL 于两只流式反应管中,实验管加入 20 μL CD45/PE-Cy5 和 20 μL CK18/PE,对照管加入同型对照 IgG-PC5、IgG-PE,室温避光静置反应 30 min,加入 2 mL PBS,轻轻混匀,1 000 r/min 离心 5 min,弃上清液。两管中分别加入 1%多聚甲醛 500 μL,室温避光反应 10 min,PBS 漂洗离心去上清液。两

管中分别加入破膜通透液 500 μL,室温避光反应 10 min,PBS 漂洗离心去上清液。

1.2.3 疗效评价 疗效按 WHO 实体瘤评价标准分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD),疾病进展(PD),CR+PR 为有效,CR+PR+SD 为控制。无进展生存期(progression free survival,PFS)指自治疗首日至病变进展日;总生存期(overall survival,OS)为自治疗首日至死亡日或失访日,均以月计算。

1.3 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件进行分析,非正态性分布数据用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用配对秩和检验进行分析;生存分析采用 Kaplan-Meier 法,Log rank 法检验及 Cox 多因素回归分析;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CTC 与临床因素的关系 在 66 例患者中,CTC 表达在不同性别、年龄、病理类型、分化程度、临床分期、PS 评分间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 晚期非小细胞肺癌 CTC 表达水平与临床因素的关系

项目	n	CTC 水平[$M(P_{25}, P_{75})$]	Z	P
性别				
男	40	71.3(20.5,103.6)	2.573	0.11
女	26	67.5(16.3,98.5)		
年龄(岁)				
≥75	26	73.1(23.6,108.2)	1.523	0.128
<75	40	66.9(17.5,99.3)		
病理类型				
鳞癌	8	70.3(24.5,110.9)	0.838	0.390
腺癌	58	67.6(15.6,100.5)		
分化程度				
高分化	13	65.3(15.5,93.2)	1.381	0.193
中分化	15	68.4(19.6,100.8)		
低分化	38	70.6(18.8,106.1)		
临床分期				
ⅢB	4	60.5(14.3,98.6)	0.795	0.430
Ⅳ	62	68.3(16.3,100.7)		
PS 评分(分)				
0~1	44	67.3(14.9,98.9)	1.351	0.182
≥2	22	70.2(19.6,106.8)		

2.2 CTC 与 EGFR-TKI 疗效的关系 本组 66 例患者中,总有效率为 39.4%(26/66),疾病控制率为 60.6%(40/66)。CTC 低表达组有效率为 53.3%(16/30),疾病控制率为 80.0%(24/30);CTC 高表达组有效率为 27.8%(10/36),疾病控制率为 44.4%(16/36),两组差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 CTC 表达水平与 EGFR-TKI 疗效的关系

组别	n	CTC 水平[$M(P_{25}, P_{75})$]	CR(n)	PR(n)	SD(n)	PD(n)	RR(%)	χ^2	P	DCR(n)	χ^2	P
低表达组	30	53.8(14.5,103.6)	2	14	8	6	53.3	11.47	0.007	80	8.665	0.003
高表达组	36	96.3(58.7,158.5)	0	10	6	20	27.8	44.40				

2.3 EGFR-TKI 治疗前后 CTC 表达水平的变化 本组 66 例患者中,治疗有效的 40 例患者 CTC 表达水平治疗前后变化的差异有统计学意义($P<0.05$);治疗无效的 26 例患者 CTC 表达水平治疗前后变化的差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.4 CTC 表达水平与生存期的关系 本组病例中位 OS 为

20.6 个月(95%CI:17.9~23.4 个月),1 年生存率为 61.8%,3 年生存率为 13.5%。CTC 低表达组和高表达组,中位 OS 分别为 22.8 个月(95%CI:18.9~26.8 个月)和 18.3 个月(95%CI:14.8~21.9 个月),1 年生存率分别为 64.7%和 56.2%;3 年生存率分别为 20.6%和 6.2%。经 Log rank 检验,两组比

较差异有统计学意义($P=0.01$),见图1。本组病例中位无进展生存期(PFS)为8.6个月(95%CI:6.3~10.9个月)。CTC低表达组和高表达组,中位PFS分别为11.5个月(95%CI:8.1~15个月)和5.6个月(95%CI:2.9~8.2个月);经Log rank检验,两组比较差异有统计学意义($P=0.005$),见图2。

表3 治疗前后CTC表达水平的变化

组别	n	CTC水平[M(P_{25} , P_{75})]		t	P
		治疗前	治疗后		
有效组	40	66.9(15.5,100.8)	30.6(8.3,48.1)	2.455	0.009
无效组	26	71.4(18.9,107.3)	69.6(16.8,97.9)	1.545	0.078

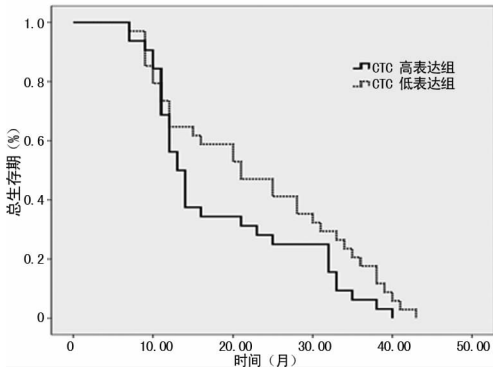


图1 晚期非小细胞肺癌CTC表达水平与生存期的关系

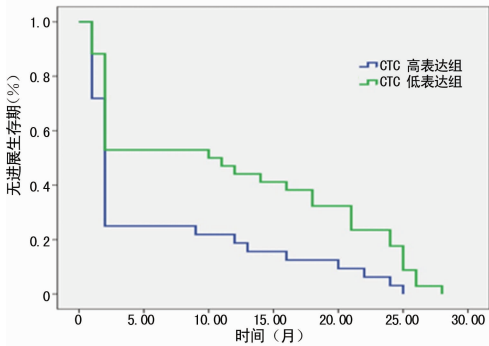


图2 晚期非小细胞肺癌CTC表达水平与无进展生存期的关系

3 讨论

1869年,Ashworth因在癌症死亡的患者外周血中发现了类似肿瘤细胞,提出了CTC的概念^[5]。CTC定义为因内在或外在原因,由原发灶或转移灶释放进入血循环的肿瘤细胞^[6]。恶性肿瘤在增殖、发展过程中不断有肿瘤细胞脱落,部分脱落的肿瘤细胞可通过上皮间质转化(EMT)过程,在DNA水平、蛋白质修饰及细胞表型上发生改变而具有侵袭性,从而能够进入外周血循环系统,成为具有转移能力的CTC^[7]。

晚期NSCLC的治疗目前仍以化疗为主,相关性研究显示CTC表达水平的变化与肺癌化疗的疗效呈负相关^[5]。对于晚期初治、化疗失败的NSCLC患者而言,口服分子靶向药物酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)是可选治疗方案之一。肿瘤细胞可通过调控EGFR的突变异常或过度表达,使肿瘤细胞生长调节失控,从而抑制肿瘤细胞的凋亡,促进其不断增殖^[8]。EGFR-TKI通过阻断酪氨酸激酶的自身磷酸化,抑制EGFR的过度表达,促进细胞的凋亡,从而抑制肿瘤细胞的增殖^[9]。EGFR突变阳性的患者使用EGFR-TKI治疗后可获得PFS及

OS的获益,目前已经成为晚期NSCLC具有EGFR突变患者的一线治疗方案。但在临床中EGFR-TKI的应用往往受限于随后发生的耐药,其T790M、MET扩增等是诱发耐药的主要原因^[10]。如何在治疗前和治疗过程中采用相对微创方法来评估EGFR-TKI类药物的疗效及预后是一个难题。

近几年来,以外周血为载体进行循环肿瘤细胞的检测及相关基因的表达越来越受到人们的重视。外周血、体液、胸腹腔积液等均可负载肿瘤细胞,具有肿瘤相关基因或蛋白的表达,理论上可成为组织的替代物。但对CTC行基因检测是否可以取代实体瘤基因检测,仍存在争议。Elizabeth等^[11]发现接受EGFR-TKI治疗的NSCLC患者的CTC携带的基因信息与肿瘤组织具有高度一致性。Yamamoto等^[12]研究表明在CTC中存在EGFR、MET、T790M等基因突变,可通过对CTC行基因检测来评估疗效及预后。

NSCLC患者外周血中的CTC数量较少,即使对晚期患者仍难以检测。由于这个原因,建立一种精确、可靠、可重复的技术方法从外周血检测CTC尤为重要。目前CTC检测常用方法主要有流式细胞仪、反转录聚合酶链反应(PCR,RT-PCR),Cell SearchTM系统法^[12]。这些技术方法可明显提高CTC的检出率。其中,流式细胞仪是一种高速细胞分析与分选技术。它可以执行相同的细胞,主要利用荧光抗体染色,对细胞的化学和物理特性进行多参数分析^[13]。因为其简单、可靠、快速的特性,已成为目前检测CTC的主要技术。

本项研究以晚期NSCLC患者的外周血为载体,利用流式细胞技术进行CTC表达水平的检测。本研究结果显示:晚期NSCLC患者口服EGFR-TKI后CTC低表达组有效率为53.3%,疾病控制率为80.0%;CTC高表达组有效率为27.8%,疾病控制率为44.4%,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。EGFR-TKI治疗有效的患者,治疗前后CTC的表达水平变化明显,治疗后比治疗前明显下降;而EGFR-TKI治疗无效的患者,治疗前后CTC的表达水平变化不明显;说明CTC表达水平的变化与EGFR-TKI的疗效呈负相关,CTC表达水平的变化可以作为晚期NSCLC患者EGFR-TKI疗效的预测指标。这与Maheswaran等^[14]和Nagrath等^[15]研究显示在EGFR-TKI治疗过程中监测发现CTC表达的改变可以反映患者病情的变化趋势和治疗疗效的结果是一致的。

本研究结果还显示:CTC低表达组和高表达组,中位OS分别为22.8个月(95%CI:18.9~26.8个月)和18.3个月(95%CI:14.8~21.9个月),1年生存率分别为64.7%和56.2%;3年生存率分别为20.6%和6.2%,两组比较差异有统计学意义($P=0.01$)。中位PFS分别为11.5个月(95%CI:8.1~15.0个月)和5.6个月(95%CI:2.9~8.2个月);两组比较差异有统计学意义($P=0.005$)。这可能是因为CTC低表达组相比CTC高表达组具有更好的EGFR-TKI疗效及疾病控制率,从而为患者带来了更好的OS及PFS。说明CTC的表达水平与EGFR-TKI治疗的预后呈负相关,CTC低表达者较高表达者有更长的总生存期和无疾病进展生存期,CTC表达水平的变化可以作为晚期NSCLC患者EGFR-TKI治疗预后的预测指标。

目前多数研究认为,CTC表达水平的变化可以作为预测肿瘤患者疗效及预后的指标。通过本试验研究显示,CTC表达水平的变化与EGFR-TKI治疗的疗效及预后呈负相关,可以作为老年晚期NSCLC患者EGFR-TKI治疗的疗效及预后的预测指标。

参考文献

- [1] Yamamoto O, Takahashi H, Hirasawa M, et al. Surfactant protein gene expressions for detection of lung carcinoma cells in peripheral blood[J]. *Respir Med*, 2013, 99(9): 1164-1174.
 - [2] Hou JM, Greystoke A, Lancashire L, et al. Evaluation of circulating tumor cells and serological cell death biomarkers in small cell lung cancer patients undergoing chemotherapy[J]. *Am J Pathol*, 2012, 175(2): 808-816.
 - [3] Hofman V, Hie MI, Hofman P, et al. Detection of circulating tumor cells as a prognostic factor in patients undergoing radical surgery for non-small cell lung carcinoma: comparison of efficacy of the Cell Search Assay™ and the isolation by size of epithelial tumor cell method[J]. *Int J cancer*, 2013, 129(7): 1651-1660.
 - [4] Krebs MG, Sloane R, Pirest L, et al. Evaluation and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(12): 1556-1563.
 - [5] Racila E, Euhus D, Weiss AJ, et al. Detection and characterization of carcinoma cells in the blood[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 95(8): 4589-4594.
 - [6] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2013[J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1): 11-30.
 - [7] Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited—the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs[J]. *Int J Cancer*, 2013, 128(11): 2527-2535.
 - [8] Ragusa M, Vannucci J, Ludovini V, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KARS mutations on clinical outcome in resected non-small-cell lung cancer patients[J]. *Am J Clin Oncol*, 2013, 24(1): 485-488.
 - [9] Tamura K, Okamoto I, Kashii T, et al. Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial(WJ TOG0403)[J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(18): 1558-1563.
 - [10] Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway[J]. *Clin Lung Cancer*, 2012, 10(3): 281-289.
 - [11] Punnoose EA, Atwal S, Liu W, et al. Evaluation of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in non-small cell lung cancer: association with clinical endpoints in a phase II clinical trial of pertuzumab and erlotinib[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(9): 2391-2401.
 - [12] Yamamoto O, Takahashi H, Hirasawa M, et al. Surfactant protein gene expressions for detection of lung carcinoma cells in peripheral blood[J]. *Respir Med*, 2014, 99(9): 1164-1174.
 - [13] Watanabe M, Serizawa M, Sawada T, et al. A novel flow cytometry based cell capture platform for the detection, capture and molecular characterization of rare tumor cells in blood[J]. *J Transl Med*, 2014, 12(2): 143.
 - [14] Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, et al. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells[J]. *N Engl J Med*, 2013, 359(4): 366-377.
 - [15] Nagrath S, Sequist LV, Maheswaran S, et al. Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology[J]. *Nature*, 2011, 450(7173): 1235-1239.
- (收稿日期: 2016-04-08 修回日期: 2016-05-21)
-
- (上接第 4506 页)
- Chir(Tokyo), 2014, 54(6): 465-473.
- [5] Sehba FA, Pluta RM, Zhang JH. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: from delayed vasospasm to early brain injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2011, 43(1): 27-40.
 - [6] Kiser TH. Cerebral vasospasm in critically ill patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: does the evidence support the Ever-Growing list of potential pharmacotherapy interventions? [J]. *Hosp Pharm*, 2014, 49(10): 923-941.
 - [7] Raya A, Zipfel GJ, Diringer MN, et al. Pattern not volume of bleeding predicts angiographic vasospasm in nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 2014, 45(1): 265-267.
 - [8] 杨位霞, 毛蕾蕾, 袁慧蛛. 网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛的机制[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2014, 23(11): 1048-1050.
 - [9] 朱文利. 经颅多普勒超声的临床应用与研究进展[J]. *临床超声医学杂志*, 2011, 13(1): 36-39.
 - [10] 刘建民, 周定标. 颅内动脉瘤血管内介入治疗中国专家共识(2013)[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(39): 3093-3103.
 - [11] 江志静, 李兵, 胡世颢, 等. 经颅多普勒在颅脑外伤合并蛛网膜下腔出血中的监测作用[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2014, 13(5): 434-437.
 - [12] Wilson TJ, Stetler WR Jr, Davis MC, et al. Intraventricular hemorrhage is associated with early hydrocephalus, symptomatic vasospasm, and poor outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2015, 76(2): 126-132.
 - [13] Regula JU, Schill J, Ringleb PA, et al. Cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia in intraventricular hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2014, 20(3): 460-465.
 - [14] Seok B, Sam PY, Sik WC. Severe symptomatic vasospasm following intraventricular hemorrhage from arteriovenous fistula[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2009, 45(5): 300-302.
 - [15] 秦岭, 闫宏建, 王祥业. 尼莫地平治疗脑室出血的临床分析[J]. *陕西医学杂志*, 2015, 44(1): 35-36.
- (收稿日期: 2016-04-07 修回日期: 2016-05-20)

论著 · 临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.016

IgA 肾病血脂异常与临床病理分析*

赖玉萍,张 舟,梁燕娟,尤永森,李 舸,刘洪梅
(广东省佛山市顺德区桂洲医院内五科 528000)

[摘要] 目的 探讨血脂异常与 IgA 肾病临床及病理的关系。方法 收集自 2008 年 1 月至 2015 年 11 月肾活检诊断为 IgA 肾病患者 178 例。分别使用 Lee 氏分级及牛津分级对 IgA 肾病患者进行病理分级。分别探讨血脂异常、高三酰甘油血症、高胆固醇血症与 IgA 肾病临床及病理之间的关系。结果 IgA 肾病伴血脂异常尤其是伴高三酰甘油血症者,24 h 尿蛋白定量升高,有较高的血肌酐和较低的 eGFR。IgA 肾病伴血脂异常尤其是伴高三酰甘油血症者,肾小管萎缩和(或)间质纤维化者比例高(58.5%)。结论 应加强对 IgA 肾病患者血脂异常的认识,积极地降脂治疗,延缓 IgA 肾病的进展。
[关键词] IgA 肾病;血脂异常;高三酰甘油血症;高胆固醇血症
[中图分类号] R692.3+1 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2016)32-4511-03

Analysis on clinicopathological features and dyslipidemia in IgA nephropathy*
Lai Yuping, Zhang Zhou, Liang Yanjuan, You Yongsen, Li Ge, Liu Hongmei
(Fifth Department of Internal Medicine, Shunde District Guizhou Hospital, Guangdong 528000, China)

[Abstract] Objective To explore the relationship between dyslipidemia with clinic and pathological features in IgA nephropathy. Methods A total of 178 IgA nephropathy diagnosed by biopsy from January 2008 to November 2015 were collected. According to Lee's classification and Oxford classification, these patients were performed the pathological grades of IgA nephropathy. The relationship among dyslipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and the clinical and pathological features of IgA nephropathy was respectively investigated. Results The patients with IgA nephropathy complicating dyslipidemia, particularly hypertriglyceridemia, had higher 24-h urine protein, higher serum creatinine and lower eGFR. The patients with IgA nephropathy complicating dyslipidemia, especially hypertriglyceridemia, had the higher proportion of renal tubular atrophy and/or interstitial fibrosis (58.5%). Conclusion The understanding of dyslipidemia in the patients with IgA nephropathy should be strengthened, lipid-lowering treatment should be actively conducted to delay the progress of IgA nephropathy.
[Key words] IgA nephropathy; dyslipidemia; hypertriglyceridemia; hypercholesterolemia

IgA 肾病是世界范围内最常见的原发性肾小球疾病^[1-2]。在中国, IgA 肾病占原发性肾小球疾病的 45%~50%, 大约 1/3 未经治疗的患者最终进展至终末期肾脏病(ESRD)^[3-5]。IgA 肾病是一种病理诊断, 免疫病理以肾小球系膜区 IgA 沉积伴补体 C3 沉积为特征。光镜表现变化较大, 从肾小球单纯系膜增生至新月体形成、肾小球球性硬化, 伴或不伴肾小管萎缩及间质纤维化。IgA 肾病的临床表现也不一致, 从孤立性镜检血尿至终末期肾脏病^[6]。研究表明血脂异常与 IgA 肾病的进展及预后相关^[7], 血脂异常与 IgA 肾病肾活检病理之间的联系未形成定论。本次研究的目的是评价血脂异常与 IgA 肾病临床与病理之间的联系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集从 2008 年 1 月至 2015 年 11 月在本院诊断为 IgA 肾病患者 178 例, 其中男 98 例, 女 80 例, 平均年龄 36.89 岁。参考中国成人血脂异常防治指南, 根据血脂情况对 178 例 IgA 肾病患者进行分组, 分为血脂异常组(82 例)和血脂正常组(96 例)。排除标准: (1) 系统性红斑狼疮、紫癜肾炎、肿瘤、血液病等系统性疾病所致继发性 IgA 肾病; (2) 肾活检时肾小球滤过率(eGFR) < 10 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻²; (3) 患者肾活检光镜下肾小球数目小于 10 个。IgA 肾病诊断依靠组织病理学免疫荧光分析, 以 IgA 和补体 C3 为主沉积于肾小球系

膜区, 伴或者不伴血清 IgG 或补体 IgM 沉积。所有患者在肾活检时均未长期服用糖皮质激素和或免疫抑制剂。所有参与者获得知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床指标检测 收集临床观察指标包括肾活检时年龄、性别、血压。实验室指标: 高密度脂蛋白(HDL)、血清胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血肌酐、24 h 尿蛋白定量、血清清蛋白(Alb)、血尿素氮(BUN)、尿酸。估计的 eGFR 使用适合中国人的 MDRD 公式计算, $eGFR = [175 \times (Scr)^{-1.234} \times (年龄)^{-0.179} \times (女性 \times 0.79)]^{[8]}$ 。
1.2.2 病理分级 所有肾活检样本均行光镜、免疫荧光和电镜检查。除了对 IgA 肾病进行 Lee 氏分级外^[9], 还对其进行牛津分级^[10], 具体如下, (1) 系膜细胞增生(M): 存在系膜细胞增生(M1)和无明显系膜细胞增生(M0); (2) 内皮细胞增生(E): 存在内皮细胞增生(E1)、无明显内皮细胞增生(E0); (3) 节段性肾小球硬化(S): S1 或 S0; (4) 肾小管萎缩和(或)间质纤维化(T), T0: 0%~50%, T1: > 50%。牛津分级评分(MEST)得分 = M + E + S + T, 范围从 0~4。肾活检的诊断是经两位病理医生独立的诊断, 最终的诊断经所有作者参与临床病理讨论后决定。
1.2.3 血脂异常诊断标准 依据中国成人血脂异常防治指

* 基金项目: 顺德区卫生和计划生育局医学科研立项课题(2015B009)。 作者简介: 赖玉萍(1985—), 主治医师, 本科, 主要从事肾小球疾病、急性肾衰竭、血液净化的研究。

南,血脂异常为符合下列 4 项中任何 1 项:血脂异常诊断标准:TC $\geq$ 6. 22 mmol/L, TG $\geq$ 2. 26 mmol/L, HDL $\leq$ 1. 04 mmol/L,LDL $\geq$ 4. 14 mmol/L 和(或)过去 2 周调脂药物治疗^[11]。

1.3 统计学处理 统计分析均使用 SPSS19.0 软件。正态分布计量资料使用 $\bar{x}\pm s$ 表示,偏态分别的计量资料使用M(P_{25} , P_{75})表示,计数资料采用率表示。对于正态分布资料,两组间比较使用t检验,对于非正态分布两组间比较使用Mann-Whitney U 非参数检验。对于计数资料使用 χ^2 检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血脂异常组与血脂正常组临床资料及病理资料对比 血脂异常组与血脂正常组相比,有较高的 24 h 尿蛋白、较高的血肌酐、较低的 eGFR、较高的血 BUN、较高的血尿酸、较高的 TC、较高的 TG 及较高的 HDL。两组在年龄、性别、收缩压、舒张压、Alb、LDL-C 之间差异无统计学意义(P>0.05),见表 1。IgA 肾病血脂异常组与正常组对比,有更多患者处于 Lee IV~V 级、肾小管萎缩和(或)间质纤维化及系膜细胞增生、内皮细胞增生、节段性肾小球硬化评分中 3 分及以上者比例较高。两组在系膜细胞增生、内皮细胞增生、节段性肾小球硬化评分中差异无统计学意义(P>0.05),见表 2。

表 1 血脂异常、血脂正常组与 IgA 肾病患者临床资料对比			
项目	血脂异常组 (n=82)	正常血脂组 (n=96)	P
性别[n(%),男]	43(52.4)	55(57.3)	0.517
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	38.59 $\pm$ 11.29	34.80 $\pm$ 10.96	0.318
收缩压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	132.85 $\pm$ 23.85	128.00 $\pm$ 16.22	0.483
舒张压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	83.75 $\pm$ 17.78	80.76 $\pm$ 9.34	0.538
Alb($\bar{x}\pm s$,g/L)	39.12 $\pm$ 5.65	39.00 $\pm$ 7.46	0.954
24 h 尿蛋白($\bar{x}\pm s$,g)	2.16 $\pm$ 1.61	1.62 $\pm$ 1.43	<0.01
血肌酐($\bar{x}\pm s$, μ mmol/L)	131.47 $\pm$ 20.29	101.65 $\pm$ 16.19	<0.01
eGFR($\bar{x}\pm s$, mL $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73 m ⁻²)	71.58 $\pm$ 13.60	86.89 $\pm$ 14.65	<0.01
BUN($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	7.41 $\pm$ 5.39	6.16 $\pm$ 3.46	0.017
血尿酸($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	433.00 $\pm$ 92.34	339.84 $\pm$ 88.44	<0.01
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.89 $\pm$ 1.89	4.23 $\pm$ 0.98	<0.01
HDL($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.19 $\pm$ 0.43	1.49 $\pm$ 0.35	0.021
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.49 $\pm$ 1.50	2.47 $\pm$ 0.82	0.789
TG [M(P_{25} , P_{75}),mmol/L]	1.40(2.16,3.87)	0.90(0.64,1.41)	<0.01

表 2 血脂异常、血脂正常组与 IgA 肾病患者病理资料对比[n(%)]			
项目	血脂异常组 (n=82)	正常血脂组 (n=96)	P
Lee 氏 IV~V 级	25(30.5)	11(11.5)	0.002
牛津分级			
M1	79(96.3)	90(93.8)	0.432
E1	18(22.0)	20(20.8)	0.856
S1	34(41.5)	35(36.5)	0.495
T1	43(52.4)	23(24.0)	<0.01
MEST 评分大于或等于 3	47(57.3)	40(41.7)	0.037

2.2 高 TG 血症与 TG 正常组临床资料及病理资料对比 高 TG 血症与 TG 正常组相比,有较高的 24 h 尿蛋白、较高的血肌酐、较低的 eGFR、较高的血尿酸、较高的 TC、较高的 TG。两组在年龄、性别、收缩压、舒张压、BUN、Alb、LDL-C 及 HDL 之间差异无统计学意义,见表 3。IgA 肾病高 TG 血症与 TG 正常组对比,有更多患者处于 Lee IV~V 级、肾小管萎缩和(或)间质纤维化评分及 MEST 3 分及以上者比例较高。两组在系膜细胞增生、内皮细胞增生、节段性肾小球硬化评分中评分中差异无统计学意义(P>0.05),见表 4。

表 3 TG 正常组、高 TG 血症组与 IgA 肾病临床的关系			
项目	TG 正常组 (n=53)	高 TG 血症组 (n=125)	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	38.69 $\pm$ 10.36	43.25 $\pm$ 11.90	0.053
性别[n(%),男]	30(56.6)	58(46.4)	0.213
收缩压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	123.00 $\pm$ 14.62	132.72 $\pm$ 21.67	0.242
舒张压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	78.25 $\pm$ 7.025	83.52 $\pm$ 15.57	0.368
Alb($\bar{x}\pm s$,g/L)	39.34 $\pm$ 6.67	38.00 $\pm$ 6.67	0.617
24 h 尿蛋白($\bar{x}\pm s$,g)	1.59 $\pm$ 1.53	2.63 $\pm$ 1.80	<0.01
血肌酐($\bar{x}\pm s$, μ mmol/L)	91.50 $\pm$ 25.73	118.34 $\pm$ 23.54	0.031
eGFR ($\bar{x}\pm s$,mL $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73 m ⁻²)	98.74 $\pm$ 12.91	80.71 $\pm$ 11.18	0.024
BUN($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	6.77 $\pm$ 4.51	6.61 $\pm$ 4.43	0.931
血尿酸($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	375.96 $\pm$ 102.01	411.38 $\pm$ 116.45	<0.01
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.26 $\pm$ 1.30	5.77 $\pm$ 1.45	0.007
TG[M(P_{25} , P_{75}),mmol/L]	1.02(0.66,1.52)	3.87(2.44,5.79)	<0.01
HDL($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.35 $\pm$ 0.42	1.34 $\pm$ 0.41	0.989
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.40 $\pm$ 0.98	2.54 $\pm$ 0.79	0.722

表 4 TG 正常组高 TG 血症组与 IgA 肾病患者病理资料对比[n(%)]			
项目	TG 正常组 (n=53)	高 TG 血症组 (n=125)	P
Lee 氏 IV~V 级	19(35.8)	17(13.6)	0.001
牛津分级			
M1	49(92.5)	120(96.0)	0.323
E1	14(26.4)	24(19.2)	0.283
S1	32(60.4)	37(29.6)	<0.01
T1	31(58.5)	35(28.0)	<0.01
MEST 评分大于或等于 3	35(66.0)	52(41.6)	0.003

2.3 高 TC 血症与 TC 正常组临床资料及病理资料对比 高 TC 血症与 TC 正常组相比,有较高的血尿酸、较高的血 TC、较高的血 TG、较高的血清 LDL-C 及较高的血 HDL。两组在年龄、性别、收缩压、舒张压、BUN、血清清蛋白、24 h 尿蛋白定量、血肌酐及 eGFR 之间差别无显著意义,见表 5。IgA 肾病高 TC 血症与 TC 正常组对比,有更多患者处于 Lee IV~V 级。两组在肾小管萎缩和(或)间质纤维化、系膜细胞增生、内皮细胞增生、节段性肾小球硬化评分中及 MEST 之和 3 分及以上

比例差异无统计学意义,见表 6。

表 5 TC 正常组、高 TC 血症组与 IgA 肾病临床的关系

项目	TC 正常组 (n=45)	高 TC 血症组 (n=133)	P
性别[n(%),男]	27(60.0)	71(53.4)	0.441
年龄(±s,岁)	36.25±11.31	38.40±10.81	0.694
收缩压(±s,mm Hg)	124.40±14.79	131.59±21.31	0.475
舒张压(±s,mm Hg)	82.35±15.42	82.61±13.03	0.971
Alb(±s,g/L)	39.50±6.52	36.22±7.15	0.309
24 h 尿蛋白(±s,g)	2.59±1.51	2.68±1.59	0.378
血肌酐(±s,μmmol/L)	114.40±21.29	116.75±22.23	0.581
eGFR(±s, mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	96.31±14.66	93.53±13.96	0.475
BUN(±s,mmol/L)	6.61±2.45	7.55±2.77	0.678
尿酸(±s,μmol/L)	379.10±122.77	413.20±116.23	0.012
TC(±s,mmol/L)	4.17±1.02	7.27±0.84	<0.01
HDL(±s,mmol/L)	1.69±0.41	1.33±0.39	0.043
LDL-C(±s,mmol/L)	2.26±0.76	3.52±0.89	0.012
TG[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	1.07(0.68,1.60)	4.57(2.24,6.77)	0.001

表 6 TC 正常组、高 TC 血症组与 IgA 肾病患者病理资料对比[n(%)]

项目	TC 正常组 (n=45)	高 TC 血症组 (n=133)	P
Lee 氏Ⅳ~Ⅴ级	17(37.8)	19(14.3)	0.001
牛津分级			
M1	41(91.1)	128(96.2)	0.175
E1	13(28.9)	25(18.8)	0.153
S1	19(42.2)	50(37.6)	0.582
T1	22(48.9)	44(33.1)	0.058
MEST 评分大于或等于 3	26(57.8)	61(45.5)	0.155

3 讨 论

本研究回顾了经肾活检确诊的 178 例 IgAN 患者的临床资料和肾脏病理资料,探讨血脂异常与 IgA 肾病临床及病理联系。结果显示血脂异常组有更高的 24 h 尿蛋白、较高的血肌酐、较低的 eGFR、有更多处于 Lee Ⅳ~Ⅴ级患者、肾小管萎缩或(和)间质纤维化及 MEST 3 分及以上者比例较高。本文进一步按照高 TC 血症及高 TG 血症分组,并分别比较患者临床及病理资料。结果显示,高 TG 血症者有较高的 24 h 尿蛋白、较高的血肌酐、较低的 eGFR、病理有更多患者处于 Lee Ⅳ~Ⅴ级、肾小管萎缩和(或)间质纤维化评分及 MEST 3 分及以上者比例较高。然而在高 TC 血症患者血清 Alb、24 h 尿蛋白定量、血肌酐、eGFR、肾小管萎缩和(或)间质纤维化之间差异无统计学意义。24 h 尿蛋白定量及肾小管萎缩或/和间质纤维化是 IgA 肾病预后相关的指标。上述结果表明高 TG 血症与 IgA 肾病预后密切相关。

血脂异常在动物模型可以导致肾小球损伤及肾小球率过

滤下降^[12]。研究表明高脂血症与 IgA 肾病预后相关。本研究发现,血脂异常组患者 24 h 尿蛋白定量明显升高,eGFR 下降,这均是 IgA 肾病预后不良的因素。Syrjänen 等^[13]对 IgA 肾病患者随访研究,结果表明肾活检时高 TG 血症是 IgA 肾病预后不良的因素。刘擘等^[14]研究提示高 TC 血症与高 TG 血症加重 IgA 肾病的临床指标。高 TG 血症是 IgA 肾病发生肾间质纤维化的危险因素。本研究在高 TC 血症组中未见血肌酐升高、eGFR 下降,结果与刘擘等^[14]有差异,但与 Syrjänen 等^[13]一致。血脂异常组 24 h 尿蛋白定量升高原因可能是由于足细胞吞噬脂质导致滤过屏障结构及功能改变。

血脂异常组及高 TG 血脂组均可见肾小管萎缩和(或)间质纤维化者比例高。提示高 TG 血症可能通过对肾小管及肾间质来影响肾脏。在 2 型糖尿病大鼠模型中,脂肪氧合酶应激与肾小管间质病变相关^[15]。他汀类降脂药物能延缓实验动物肾间质纤维化^[16]。

本研究亦发现血脂异常组、高 TG 血症及高 TC 血症组患者尿酸均升高。Syrjänen 等^[13]研究表明高 TG 血症及高尿酸血症均是 IgA 肾病预后不良的因素。其可能原因,高 TG 血症合并高尿酸血症增加了高胰岛素血症,这些将导致代谢综合征,最终导致肾脏损害。

研究表明与其他 IgA 肾病病理分级相比,牛津分级及 MEST 评分可以早期预测 IgA 肾病预后^[17]。既往关于 IgA 肾病血脂异常与肾脏病理的研究多数使用 Hass 分级^[7,14],本研究使用 Lee 氏及牛津分级两种病理分级,分别探讨血脂异常与 IgA 肾病的关系。该病理分型对肾小球、肾小管均有评分,可克服 Hass 分级着重强调肾小球病变的不足。

综上所述,血脂异常尤其是高 TG 血症 IgA 肾病患者 24 h 尿蛋白量升高、有较高的血肌酐、较低的 eGFR。血脂异常尤其是高 TG 血症的 IgA 肾病肾小管萎缩和(或)间质纤维化者比例高。因此,应加强对 IgA 肾病患者血脂的认识,积极地降脂治疗,延缓 IgA 肾病的进展。

参考文献

[1] Fabiano RC,Pinheiro SV,Simoes ESA. Immunoglobulin A nephropathy;a pathophysiology view[J]. Inflamm Res, 2016,65(10):757-770.

[2] Robert T,Berthelot L,Cambier A,et al. Molecular Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy[J]. Trends Mol Med,2015,21(12):762-775.

[3] Li PK,Ho KK,Szeto CC,et al. Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese——clinical and pathological perspectives[J]. Nephrol Dial Transplant,2002,17(1):64-69.

[4] Zhou FD,Zhao MH,Zou WZ,et al. The changing spectrum of primary glomerular diseases within 15 years;a survey of 3331 patients in a single Chinese centre[J]. Nephrol Dial Transplant,2009,24(3):870-876.

[5] Li LS,Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China;Analysis based on 13,519 renal biopsies[J]. Kidney Int,2004,66(3):920-923.

[6] Koyama A,Igarashi M,Kobayashi M. Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. Research Group on Progressive Renal(下转第 4516 页)

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.017

普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤过程中致腹泻的机制探讨*

刘海金¹,陶超^{2#},黄海金¹,许露^{1,3},刘金平¹,徐仙赞²,彭威¹,刘潜^{1,2△}

(1.赣南医学院第一附属医院小儿外科/江西省脉管性疾病临床研究中心,江西赣州 341000;

2.赣南医学院,江西赣州 341000;3.广东省妇幼保健院新生儿,广东广州 511400)

[摘要] **目的** 探讨普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤过程中致腹泻发生率、严重程度及后续处理。**方法** 对 213 例口服普萘洛尔治疗的婴幼儿血管瘤患儿进行回顾性分析,按腹泻严重程度进行区分,记录相应处理和预后。**结果** 腹泻发生率为 16.9%,其中轻度 13.2%,占腹泻发生率的 91.6%;腹泻 28 例出现在服药后的前 3 d(药量递增的 3 d),8 例发生在服药后的 4~6 d;腹泻 69.4%持续 1~3 d 可自行缓解,91.6%持续 4~6 d 缓解,极少严重腹泻者需对症处理后缓解或停药处理;0~3、>3~6、>6 个月以上 3 阶段腹泻发生情况组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤过程中腹泻的发生率较高,多数腹泻较轻,可耐受继续用药,但严重的腹泻建议及时停药。

[关键词] 血管瘤;普萘洛尔;不良反应;腹泻;婴幼儿

[中图分类号] R739.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4514-03

Study of mechanism of diarrhea resulted from oral propranolol treatment of infantile hemangioma*

Liu Haijin¹, Tao Chao^{2#}, Huang Haijin¹, Xu Lu^{1,3}, Liu Jinping¹, Xu Xianzan², Peng Wei¹, Liu Qian^{1,2△}

(1. Department of Pediatric Surgery, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University/Jiangxi Provincial Clinical Research Centre of Vascular Anomalies, Ganzhou, Jiangxi 341000, China;

2. Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000, China; 3. Department of Neonatology,

Guangdong Provincial Maternal and Child Health Care Hospital, Guangzhou, Guangdong 511400, China)

[Abstract] **Objective** To study the incidence rate, severity and subsequent treatment of diarrhea occurred during the process of oral propranolol for treating infantile hemangioma. **Methods** A total of 213 cases oral propranolol for treating infantile hemangioma were analyzed retrospectively and were grouped according to the severity of diarrhea. The corresponding management and prognosis of diarrhea were recorded. **Results** The incidence rate of diarrhea was 16.9%. Among them, the incidence rate of the mild and moderate one was 13.2%, accounting for 91.6% of diarrhea incidence rate. The diarrhea symptoms in 28 cases appeared on the first 3 d after medication (on 3 d with the gradually increasing propranolol dose), while which in 8 cases occurred on 4~6 d after medication; diarrhea could be spontaneously relieved after 1~3 d sustaining in 69.4% of the cases, 91.6% of the cases lasted for 4~6 d and then relieved. Few cases of severe diarrhea needed symptomatic treatment for relief or drug withdrawal for treatment. The diarrhea severity had no statistical difference among the age groups of 0~3 months, 3~6 months and 6 months above ($P>0.05$). **Conclusion** The diarrhea incidence rate is higher during propranolol treatment process of infantile hemangioma. Most diarrheas are mild, and can be tolerated to continue the medication, but severe diarrhea is recommended to timely discontinue medication.

[Key words] hemangioma; propranolol; side effect; diarrhea; infants

自 2008 年 Leaute-Labreze 等^[1]发现普萘洛尔用于婴幼儿血管瘤(infantile hemangioma, IH)患儿后血管瘤明显消退,进而在新英格兰杂志上发表这一发现。之后掀起了普萘洛尔治疗 IH 的研究的热潮,近年来的许多研究也发现普萘洛尔在治疗 IH 过程中疗效良好,并逐渐被推荐为 IH 一线治疗方案,但有关其不良反应尚不完全清楚,需进一步研究^[2-5],尤其是对大多数小于 1 岁幼龄人群中副作用更是不明确。腹泻是治疗过程中较常见的副作用,部分患儿因不能耐受腹泻而放弃治疗;因此,探讨腹泻的严重程度和有效的对症处理,可提高 IH 患儿用药的耐受性,有助于普萘洛尔在临床上安全应用。本研究将回顾性分析赣南医学院第一附属医院小儿外科收治的 213 例口服普萘洛尔的 IH 患儿,探讨腹泻的发生率、严重程度及

相应处理。

1 资料与方法

1.1 一般资料 赣南医学院第一附属医院 2012 年 1 月至 2015 年 6 月收治 213 例 IH 患儿,均采取口服普萘洛尔治疗,其中男 92 例,女 121 例,就诊年龄 1~27 个月,平均 4.6 个月。瘤体体积最小为 1.5 cm×0.2 cm×0.2 cm,最大 17.0 cm×13.5 cm×2.5 cm。其中小于或等于 3 个月患儿占 40.4%,>3~6 个月患儿占 32.9%,>6 个月患儿占 26.8%,见表 1。其中 1 例患儿伴发右侧腹股沟斜疝,1 例伴有脑瘫。纳入标准:(1)符合 IH 诊断,诊断标准参照国际脉管畸形学会指南(ISSVA, 2010);(2)治疗前大便正常;(3)未接受过其他任何治疗。排除标准:(1)β-受体阻滞剂用药禁忌,如过敏、窦性心动

* 基金项目:江西省赣鄱英才“555 工程”创新人才项目[赣才字(2012)1 号];人力资源与社会保障部 2011 年度留学人员科技启动项目[赣人社社(2011)474 号];江西省自然科学基金资助项目(2010GZY0016)。 作者简介:刘海金(1977—),副教授,副主任医师,硕士,主要从事小儿普外、小儿肿瘤外科小儿微创外科的研究。 # 共同第一作者:陶超(1987—),住院医师,硕士,主要从事小儿胸外、小儿肿瘤外科的研究。

△ 通讯作者, E-mail:liuqiangmu@126.com。

过缓、房室传导阻滞(Ⅱ~Ⅲ度房室传导阻滞)、支气管哮喘、甲状腺功能降低、心力衰竭等;(2)治疗前存在腹泻或便秘情况者;(3)接受过其他方式处理者。本研究经医院伦理委员会批准并征得家属同意,签署治疗知情同意书。

表 1 患儿一般信息

年龄(月)	性别(<i>n</i>)		合计[<i>n</i> (%)]
	男	女	
≤3	37	49	86(40.4)
>3~6	27	43	70(32.9)
>6	28	29	57(26.8)
合计	92	121	213(100.0)

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有首诊患儿均收治入院,予以编号,拍照。完善相关检查后,排除用药禁忌。初始给予普萘洛尔剂量为0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,均分3次3餐后短时间内立即口服,服药1 h后监测血压、心率、血糖;未见明显异常后第2天按同样方法给予日总量普萘洛尔1 mg·kg⁻¹·d⁻¹、第3天给予2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,加药过程中连续监测血压、心率、血糖3 d,第4天按日总量2 mg·kg⁻¹·d⁻¹均分3次口服维持。服药满7 d后,无明显不良反应后予以出院。出院后第一次门诊复诊在患儿出院后3周复诊,之后每间隔4周来门诊复诊。复诊观察指标包括:测量患儿体质量及瘤体大小、色泽、皮温等,抽血留取血样标本,观察疗效及不良反应,调整用药,拍照。本研究主要是研究在治疗过程中出现腹泻症状的婴幼儿患儿,对所有出现腹泻患儿均常规予以大便细菌培养+药敏、致婴幼儿病毒性腹泻最常见的轮状病毒和腺病毒的检测。

1.2.2 评价指标 正常大便:1~2次/天,呈黄色条状物;轻度腹泻:3~4次/天,呈黄色稀便;中度腹泻:4~10次/天,呈稀便或水样便;重度腹泻:腹泻伴有轻度以上脱水表现。

1.3 统计学处理 采用统计软件SPSS18.0,计数资料采用率表示,组间采用χ²检验,检验水准α=0.05,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 普萘洛尔所致腹泻的鉴别、发生率、程度等情况 治疗过程中出现36例腹泻,腹泻发生率为16.9%。其中轻度腹泻28例(13.2%),中度腹泻5例(2.4%),重度腹泻3例(1.4%)。所有腹泻患儿行大便轮状病毒和腺病毒检测及大便培养,未发现细菌感染或病毒感染。有1例患儿治疗第3天出现重度腹泻,伴咳嗽、发热,考虑院内感染,停药后转入儿科治疗。

2.2 药物性腹泻与药物治疗进程的分布情况 治疗的前3 d为逐渐加药的过程,治疗的后4 d,主要观察患儿对药物的反应及可能出现的意外情况。本研究加药过程中出现腹泻情况见表2。

表 2 治疗过程中腹泻出现的时间(*n*)

腹泻分级	服药后 1~3 d	服药后 4~6 d
轻度	21	7
中度	4	1
重度	3	0

2.3 药物性腹泻发生后的处置 不同程度腹泻的处理,轻度

腹泻大多持续时间较短,密切观察,患儿多能够耐受,一般在3 d内(平均2 d),可自行好转;中度腹泻的患儿,给予口服止泻药(蒙脱石散等),必要时补液,多数持续3.5 d左右可缓解;重度腹泻的患儿,停药后对症处理腹泻,主要通过补液、止泻等对症支持治疗,患儿一般可缓解,不能缓解者先行停药,待腹泻消失后可再次服药,患儿多能够耐受,不出现腹泻。1例患儿因服药3 d后腹泻、发热,考虑院内感染,口服7 d普萘洛尔并作腹泻补液对症处理后腹泻仍未好转,8 d停药后转入儿内科住院治疗1周,后重新服普萘洛尔,未出现腹泻,见表3。

表 3 腹泻持续时间(*n*)

腹泻分级	腹泻持续时间		
	1~3 d	4~6 d	≥7 d
轻度	23	5	0
中度	2	3	0
重度	0	2	1

2.4 腹泻与患儿年龄 治疗过程中0~3个月患儿出现腹泻例数12例,>3~6个月患儿出现腹泻例数13例,>6个月患儿出现腹泻例数11例。治疗过程中不同年龄段出现腹泻的严重程度差异无统计学意义(P>0.05),见表4。

表 4 治疗过程中不同年龄段IH患儿发生腹泻例数(*n*)

年龄(月)	<i>n</i>	腹泻例数(<i>n</i> =36)			合计
		轻度	中度	重度	
≤3	86	9	3	0	12
>3~6	70	12	1	0	13
>6	57	7	1	3	11
合计	213	28	5	3	36

3 讨 论

IH是小儿最常见的良性肿瘤,发病率约为4%~5%,主要由不规则的血管和异常增殖的内皮细胞构成^[1]。大部分IH可自发性消退,但消退过程缓慢,病程持续时间长,可严重影响患儿及家属身心健康,大约有1/4的IH因并发症严重而需要积极治疗,这些并发症主要包括:溃疡、出血、感染、压迫和对局部精细结构的破坏等^[2]。IH是临床常见病,治疗方法较多,包括口服激素、手术切除、激光、冷冻和近年来新发现的应有β-受体阻滞剂等^[6-7]。各种方法均有一定的疗效,其中以口服普萘洛尔为代表的β-受体阻滞剂治疗效果更佳,这是一种“老药新用”,既往的严重副作用相对较少见,并被建议为IH治疗的一线方案。但是临床应用普萘洛尔治疗IH过程中,由于普萘洛尔药理作用广泛,且药物是用于各个系统、组织、器官均未发育完善的幼龄人群中,其近期副作用及中远期副作用不十分清楚,可能出现多种副作用。包括血糖降低、心率减慢、腹泻、便秘、皮炎等,部分严重副作用可在患儿服药过程中密切监测而避免发生。

在很多报道中报道腹泻是最为常见的副作用,但是对腹泻出现的时间、腹泻的程度、腹泻与年龄等是否存在关系等详细观察少见报道。本研究中发现腹泻总发生率为16.9%,以中轻度为主,占本组腹泻病例的91.67%,重度发生率1.4%,占本组腹泻病例8.33%,腹泻程度多较轻,一般无严重临床症状;腹泻开始出现的时间为服药后3 d内左右,占77.78%,在服药后4 d后的约占22.22%;大多数腹泻症状在服药后7 d内有自行缓解。且腹泻症状对各个年龄段影响是无差异的。

综上提示普萘洛尔治疗血管瘤出现腹泻症状副作用发生率较高,程度多轻中度,多数在服药后前 3 d 始出现;经密切观察或及时积极对症治疗多可缓解,无需停药处理,极少数中重度腹泻需给予补液及止泻治疗后可缓解。因而本研究优化后的给药方式是初始阶梯递增,服药满 7 d 后出院的治疗方案。

普萘洛尔治疗 IH 致腹泻的机制或原因尚不十分清楚。可能主要原因是拮抗神经递质和儿茶酚胺对 β 受体的激动作用,抑制肠道的蠕动和分泌^[8]。有统计表明腹泻是口服普萘洛尔治疗 IH 过程中最常见的不良反应^[9]。国内外有报道普萘洛尔可诱发或加重腹泻^[10-12],有研究统计 90 例普萘洛尔治疗 IH 腹泻的发生情况,其发生率为 20%^[9],与本研究结果偏大,考虑可能是样本偏差的影响所致。

综上所述,普萘洛尔治疗 IH 过程中,腹泻多数较轻,多数经过密切观察治疗、对症支持治疗可缓解,腹泻缓解大部分在服药后 7 d 内;严重的腹泻发生率仅为 2.5%。当然临床上部分严重的腹泻可导致脱水,危及患儿生命;腹泻迁延较久,可影响营养消化吸收,对生长发育不利,从而对患儿家属心理造成影响,降低治疗的依从性,因此仍需引起足够重视。

参考文献

[1] Léauté-Labrèze C,Dumas De La Roque E,Hubiche T,et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy[J]. N Engl J Med,2008,358(24):2649-2651.

[2] Mulliken JB,Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children; a classification based on endothelial characteristics [J]. Plast Reconstr Surg, 1982,69(3):412-422.

[3] Drolet BA,Esterly NB,Frieden IJ. Hemangiomas in children[J]. N Engl J Med,1999,341(3):173-181.

[4] 刘海金,刘潜,傅忠,等. 普萘洛尔治疗婴幼儿头面部血管

瘤 21 例[J]. 实用医学杂志,2012,28(19):3285-3287.

[5] Hermans DJ,Bauland CG,Zweegers J, et al. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma; indications, safety and future directions[J]. Br J Dermatol,2013,168(4):837-843.

[6] Craiglow BG,Antaya RJ. Management of infantile heman-giomas : current and potential pharmacotherapeutic ap-proaches[J]. Paediatr Drugs,2013,15(2):133-138.

[7] 卢新天. 儿童期血管瘤的药物疗法[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2015,20(1):6-9.

[8] Yi J,Chen S,Kai L,et al. The role of β -adrenergic recep-tor signaling in the proliferation of hemangioma-derived endothelial cells. [J]. Cell Division,2013,8(1):98-103.

[9] 杨舟,李丽,徐子刚,等. 普萘洛尔治疗婴儿血管瘤的临床疗效及安全性[J]. 中华皮肤科杂志,2012,45(7):466-469.

[10] Robinson JD,Burtner DE. Severe diarrhea secondary to propranolol[J]. Drug Intell Clin Pharm,1981,15(1):49-50.

[11] Ma X,Zhao T,Xiao Y,et al. Preliminary experience on treatment of infantile hemangioma with low-dose prop-ranolol in China[J]. Eur J Pediatr,2013,172(5):653-659.

[12] Lv MM,Fan XD,Su LX. Propranolol for problematic head and neck hemangiomas; an analysis of 37 consecu-tive patients[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol,2012,76(4):574-578.

(收稿日期:2016-04-22 修回日期:2016-07-26)

(上接第 4513 页)

Diseases[J]. Am J Kidney Dis,1997,29(4):526-532.

[7] 沈姗,柴华旗. 高脂血症与 IgA 肾病临床病理的相关性分析[J]. 中国血液流变学杂志,2013(2):268-270.

[8] Ma YC,Zuo L,Chen JH,et al. Modified glomerular filtra-tion rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol,2006,17(10):2937-2944.

[9] Lee SM,Rao VM,Franklin WA,et al. IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease[J]. Hum Pathol,1982,13(4):314-322.

[10] Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society,Cattran DC,Coppo R, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification[J]. Kidney Int,2009,76(5):534-545.

[11] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中国实用乡村医生杂志,2012,19(18):5-15.

[12] Keane WF,Kasiske BL,O'donnell MP. Lipids and pro-gressive glomerulosclerosis. A model analogous to athero-

sclerosis[J]. Am J Nephrol,1988,8(4):261-271.

[13] Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceri-daemia and hyperuricaemia are risk factors for progres-sion of IgA nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2000,15(1):34-42.

[14] 刘擘,曾玉纯,李劲高,等. 伴血脂异常的 IgA 肾病的临床及病理特征[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2015(14):2669-2672.

[15] Dominguez JH,Tang N,Xu W,et al. Studies of renal in-jury III :lipid-induced nephropathy in type II diabetes[J]. Kidney Int,2000,57(1):92-104.

[16] Krämer S,Kron S,Wang-Rosenke Y, et al. Rosuvastatin is additive to high-dose candesartan in slowing progres-sion of experimental mesangioproliferative glomeruloscle-rosis[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2008,294(4):801-811.

[17] Barbour SJ,Espino-Hernandez G,Reich HN, et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy[J]. Kidney Int,2016,89(1):167-175.

(收稿日期:2016-06-22 修回日期:2016-08-10)

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.018

前列腺素 E1 联合血必净注射液对Ⅳ期糖尿病肾病患者尿蛋白及炎症因子的影响

刘玉玲

(青海红十字医院肾内科, 西宁 810001)

[摘要] **目的** 观察并探讨前列腺素 E1(PGE1)注射液联合血必净注射液对Ⅳ期糖尿病肾病(DN)患者尿蛋白及炎症因子的影响。**方法** 将 2013 年 1 月至 2015 年 6 月入选的 132 例Ⅳ期 DN 患者分为观察组(67 例)和对照组(65 例),两组均予基础治疗,对照组加用血必净注射液,观察组在对照组基础上加用 PGE1 注射液,疗程均为 14 d,比较治疗前后两组肾功能、尿蛋白及炎症因子变化情况。**结果** 治疗后,两组血清尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)、24 h 尿微量总蛋白(24 h Upro)、24 h 尿微量清蛋白(24 h mAlb)、微量尿蛋白排泄率(UAER)均较治疗前显著下降($P<0.05$);观察组治疗后 BUN、24 h Upro、24 h mAlb、24 h UAER 数值显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)水平均较治疗前明显下降($P<0.05$),超氧化物歧化酶(SOD)明显上升($P<0.05$);观察组治疗后 TNF- α 、IL-6、CRP 数值均明显低于对照组($P<0.05$),SOD 明显高于对照组($P<0.05$)。观察组、对照组治疗期间药物不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** PGE1 联合血必净注射液治疗Ⅳ期 DN 可有效减轻肾脏炎症反应、减少尿蛋白、改善肾功能。

[关键词] 糖尿病肾病;前列腺素 E1;血必净注射液;尿蛋白;炎症因子;氧化应激

[中图分类号] R692.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)32-4517-03

Effects of prostaglandin E1 combined with Xuebijing Injection on urine protein and inflammatory factors in patients with stage Ⅳ diabetic nephropathy

Liu Yuling

(Department of Nephrology, Qinghai Red Cross Hospital, Xining, Qinghai 810001, China)

[Abstract] **Objective** To observe and explore the effects of prostaglandin E1(PGE1)injection combined with Xuebijing Injection on urinary protein and inflammatory factor of the patients with stage Ⅳ diabetic nephropathy(DN). **Methods** The selected 132 patients with stage Ⅳ DN from January 2013 to June 2015 were randomly divided into the observation group(67 cases)and control group(65 cases). The two groups were given the basic treatment. The control group was added with Xuebijing Injection, based on which the observation group was added with PGE1 injection. Treatment course lasted for 14 d. The changes of renal function, urinary protein and inflammatory factors before and after treatment were compared between the two groups. **Results** Serum BUN, Scr, 24 h Upro, 24 h mAlb and 24 h UAER after treatment in the two groups were decreased significantly compared with before treatment($P<0.05$); BUN, 24 h Upro, 24 h mAlb and 24 h UAER after treatment in the observation group were significantly lower than those in the control group, the differences were statistically significant($P<0.05$). The levels of TNF- α , IL-6 and CRP after treatment in the two groups were significantly decreased compared with before treatment($P<0.05$), SOD increased significantly($P<0.05$); the levels of TNF- α , IL-6 and CRP after treatment in the observation group were significantly lower than those in the control group($P<0.05$), while the SOD level was significantly higher than that in the control group($P<0.05$). The adverse drug reactions during treatment process had no statistical differences between the observation group and control group($P>0.05$). **Conclusion** PGE1 injection combined with Xuebijing Injection in treatment of stage Ⅳ DN can effectively reduce renal inflammation reaction, decreases urinary protein and improves renal function.

[Key words] diabetic nephropathy; prostaglandin E1; Xuebijing Injection; urinary protein; inflammatory factor; oxidative stress

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病严重的微血管并发症,患者一旦出现持续性蛋白尿则病情不可逆转,最终将发展终末期肾病,是糖尿病患者主要死因之一。文献报道^[1],2 型糖尿病(T2DM)患者 15 年后罹患 DN 的概率高达 20%~30%。目前 DN 治疗共识为在控制血糖、血压、血脂基础上予扩管、抗炎、抗凝等综合治疗^[2]。血必净注射液具有减少炎性渗出、降低血小板黏附性、改善微循环作用,可保护肾病患者的肾小球、肾小管功能^[3]。前列腺素 E1(PGE1)是一种血管活性药物,能抑制血管平滑肌细胞游离 Ca^{2+} 及交感神经末梢释放去甲肾上腺素,舒张血管平滑肌,改善肾血流动力异常,减轻肾小管细胞凋亡,并降低血清尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)水平与尿蛋白排泄^[4]。本文对Ⅳ期 DN 在常规治疗基础

上,加用血必净注射液与 PGE1 注射液,效果明显,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2013 年 1 月至 2015 年 6 月收治的 132 例Ⅳ期 DN 患者为研究对象。男 76 例,女 56 例,年龄 54~77 岁,平均(64.7±8.2)岁;DN 病程 9~20 年,平均(14.8±3.4)年;合并高血压 87 例,血脂异常 47 例。患者入组后根据电脑随机数字分为观察组(67 例)和对照组(65 例),两组患者基础临床特征经比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。研究获得医院医学伦理委员会审查批准。纳入标准:年龄,50~<80 岁,5 年以上 T2DM 病史, Mogensen DN 分期Ⅳ期尿微量清蛋白(mAlb)>300 mg 或大于 0.5~<2.5 g, Scr<350

μmol/L,血糖控制稳定(糖化血红蛋白小于 7.0%),患者知情同意。排除标准:对研究药物有禁忌证者;其他原发性肾脏疾病者;酮症酸中毒者;心功能不全者;肝转氨酶高于正常值上限 1.5 倍者、肿瘤患者。DN 诊断参照《内科学》^[5] 标准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

1.2.1.1 基础治疗 低盐、低脂、优质蛋白饮食,适量运动,控制空腹血糖在 7.0 mmol/L 以下,餐后 2 h 血糖在 11.0 mmol/L 以下,高血压病者积极控制血压,在上述基础上口服血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)类药物,若患者血脂异常可口服他汀类药物调脂治疗。

1.2.1.2 对照组 在上述治疗基础上加用血必净注射液(每支 10 mL,天津红日药业有限公司,国药准字 Z20040033),100 mL 血必净注射液加入 200 mL 5%葡萄糖液静脉滴注,每日 2 次,连续 14 d。

1.2.1.3 观察组 在对照组基础上加用 PGE1 注射液(每支 10 μg,哈药集团生物工程有限公司,国药准字 H20084565),20 μg PGE1 加入 100 mL 生理盐水静脉滴注,每日 1 次,连续 14 d。

1.2.2 检测指标

1.2.2.1 肾功能指标测定 治疗前与治疗 14 d 后,空腹采肘正中静脉血,分离血清,采用贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪测定尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)水平;同时间,留取 24 h 尿液,采用西门子 BNTM II 全自动蛋白分析仪及配套试剂盒(免疫散射比浊法)测定 24 h 尿微量总蛋白(Upro)、mAlb,并嘱留尿前 24 h 内禁高蛋白饮食,据公式:尿清蛋白(μg/mL)×24 h 尿量(mL)/(24×60)计算微量尿蛋白排泄率(UAER)。

1.2.2.2 炎性因子指标测定 同期采外周静脉血,前处理后,采用美国贝克曼流式细胞仪及配套试剂盒(双抗体夹心 ELISA 法)测定肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6);采用贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪及配套试剂盒(散射比浊法)测定 C 反应蛋白(CPR);采用芬兰 Wallac1210 化学发光仪(黄嘌呤氧化酶法)测定超氧化物歧化酶(SOD),试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两样本 *t* 检验,计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,不满足 χ^2 检验条件者采用 fisher 精确概率法求取 *P* 值,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肾功能比较 治疗 14 d 后,两组 BUN、Scr、24 h Upro、24 h mAlb、24 h UAER 均较治疗前显著下降(*P*<0.05)。观察组治疗后 BUN、24 h Upro、24 mAlb、UAER 数值显著低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

2.2 炎性因子比较 治疗 14 d 后,两组 TNF-α、IL-6、CRP 水平均较治疗前明显下降,SOD 明显上升,治疗前后差异有统计学意义(*P*<0.05)。观察组治疗后 TNF-α、IL-6、CRP 数值均明显低于对照组,SOD 明显高于对照组,两组治疗后上述数值差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

2.3 药物不良反应比较 观察组、对照组治疗期间分别有 6 例(9.0%)、5 例(7.7%)出现肝转氨酶轻度升高($\chi^2=0.069$,*P*=0.793);观察组有 4 例(6.0%)在滴注 PGE1 过程中注射部位出现胀痛、红肿,局部予硫酸镁溶液湿敷后减轻(*P*=0.119)。

表 1 两组 DN 患者一般临床特征比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)			体质量指数(kg/m ²)		糖尿病病程(年)			合并高血压	合并血脂异常
		男	女	50~<60	60~<70	≥70	<25	≥25	9~<12	12~<15	≥15		
观察组	67	41(61.2)	26(38.8)	9(13.4)	44(65.7)	14(20.9)	42(62.7)	25(37.3)	9(13.4)	27(40.3)	31(46.3)	42(62.7)	22(32.8)
对照组	65	35(53.8)	30(46.2)	11(16.9)	35(53.8)	19(29.2)	37(56.9)	28(43.1)	7(10.8)	32(49.2)	26(40.0)	45(69.2)	25(38.5)
χ^2		0.729		1.953			0.456		1.082			0.629	0.455
<i>P</i>		0.393		0.377			0.499		0.582			0.428	0.500

表 2 两组 DN 患者治疗前后肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	BUN(mmol/L)	Scr(μmol/L)	24 h Upro(g)	24 h mAlb(mg)	UAER(μg/min)
观察组	67	治疗前	7.5±1.4	238.8±42.4	2.2±0.9	666.0±108.5	228.7±26.6
		治疗后	5.7±0.9 ^{ab}	177.3±36.5 ^a	1.0±0.3 ^{ab}	385.8±70.9 ^{ab}	145.4±11.4 ^{ab}
对照组	65	治疗前	7.3±1.3	227.8±39.9	2.0±0.8	643.1±97.8	220.5±28.2
		治疗后	6.4±1.1 ^a	190.2±35.4 ^a	1.4±0.5 ^a	448.0±55.7 ^a	162.8±13.7 ^a

^a:*P*<0.05,与同组治疗前比较;^b:*P*<0.05,与对照组治疗后比较。

表 3 两组 DN 患者治疗前后血清炎性因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	阶段	TNF-α(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	CRP(mg/L)	SOD(U/mL)
观察组	67	治疗前	240.0±38.5	32.8±7.2	6.7±2.1	88.8±11.5
		治疗后	138.8±23.8 ^{ab}	15.7±3.4 ^{ab}	3.0±0.7 ^{ab}	108.7±15.4 ^{ab}
对照组	65	治疗前	228.8±44.7	34.2±8.0	6.4±1.8	86.6±13.3
		治疗后	160.1±26.1 ^a	20.5±4.1 ^a	3.8±1.0 ^a	97.8±14.1 ^a

^a:*P*<0.05,与同组治疗前比较;^b:*P*<0.05,与对照组治疗后比较。

3 讨 论

DN 主要病理变化过程为:肾皮质过氧化反应致使肾小球滤过屏障足细胞受损与基底膜的裸露,肾小球组织形态学发生变化引起蛋白尿的产生^[6]。DN 早期肾血流量及肾小球滤过率增加,随后出现微量蛋白尿,炎症反应随之加重,肾脏微血管发生病变,继而出现大量蛋白尿,肾小球滤过率明显下降直至肾功能衰竭。目前认为,多元醇旁路激活、活性氧簇(ROS)导致的氧化应激反应、肾脏血流动力异常、凝血纤溶异常及糖、脂、蛋白质代谢紊乱等因素是 DN 病变的独立危险因素和病理基础^[7]。现代医学公认的治疗Ⅳ期 DN 的有效方法有降压、降糖、调脂、抗炎、抗凝等综合措施,以减少蛋白尿的产生,改善肾功能。

祖国传统医学认为 DN 属于“血瘀”“水肿”“尿浊”“劳淋”范畴,病机为元气亏虚、脾气不升,气化无力而不能助血,血行受阻,久则必瘀。血必净注射液为红花、川芎、当归、赤芍、丹参等提取物,红花、川芎、当归具有活血祛瘀、疏风止痛之功,赤芍清热凉血,丹参祛瘀消痈,诸药合用发挥清热凉血、疏通脉络、化瘀止痛的功效。现代药理学表明,血必净注射液中的活性成分能抑制内源性炎症介质的失控性释放,并具有抑制血小板聚集、改善微循环与组织灌注的功效^[8]。临床报道,血必净注射液可显著降低高血压肾病患者的炎症介质及纤维蛋白原水平,保护血管内皮细胞,并可减轻血液高凝状态,改善肾脏组织缺血缺氧^[3]。PGE1 是人体内的重要生物活性物质,既往研究表明:PGE1 可抑制血管平滑肌细胞游离 Ca^{2+} 及交感神经末梢释放去甲肾上腺素,舒张血管平滑肌,改善血液动力学;能降低患者血液黏度,红细胞聚集指数及血栓素 A2 的生成及纤维蛋白原水平,改善血液高凝状态^[9];同时可激活脂蛋白酶及促进三酰甘油水解,降低血液黏稠度及血脂水平^[10];此外,还可刺激血管内皮细胞产生组织型纤溶酶原激活物(t-PA),有一定溶栓作用^[11]。P38 丝裂原蛋白激酶信号通路激活能促进炎症因子生成,可促进系膜细胞增殖和肾小管纤维化,是 DN 的重要发病机制之一^[12]。近年来,动物实验表明^[13],PGE1 注射液抑制肾 P38 丝裂原蛋白激酶信号通路及金属基质蛋白酶-9、环氧化酶-2、TNF- α 的表达,发挥肾保护作用;PGE1 可刺激肾脏内皮祖细胞的生成,间接完成内皮细胞的修复,进而保护肾小球滤过膜的生理完整性^[14]。因此,PGE1 上述功效理论上能增加肾内血流量,改善肾小球高压、高灌注、高滤过状态,有助于 DN 的临床治疗。

24 h Upro 及 24 h UAER 是评估 DN 病情和治疗效果的重要指标。本研究中,观察组在对照组使用血必净注射的基础上加用 PGE1 注射液,治疗 14 d 后观察组 BUN、24 h Upro、24 h mAlb、24 h UAER 数值均显著低于对照组,充分说明加用 PGE1 后,观察组 DN 的病情延缓程度优于对照组。另有报道,DN 患者给予前列腺素 E1 间歇性疗法(每次 10 μ g,每日 2 次,每月 7 d,连续 3 个月),尿蛋白定量和肾小球滤过率较未使用 PGE1 者明显改善^[15],主要结论与本文一致。考虑到炎症因子生成增多、氧化应激、反应增强、血管内皮受损是肾细胞损伤的重要病理基础,本文对联合用药后外周血炎症因子与 SOD 变化情况进行了观察。TNF- α 是炎症反应的最初启动者,具有诱导肾小球血管内皮细胞表达轴附因子,增强内皮细胞促凝血因子、纤溶酶原激活抑制因子表达的作用,能促进肾小球系膜细胞增殖;IL-6 是二级炎症反应介质的主要成分,活化补体,加重免疫损伤;CRP 是急性时相非特异性蛋白,可激活补体,产生大量炎症介质并释放氧自由基,加剧炎症反应;SOD 是对抗氧自由基的第一道防线,SOD 水平下降反应机体抗氧化酶系统的不断削弱。本研究结果中,观察组加用 PGE1 14 d 后,TNF- α 、IL-6、CRP 水平均明显低于对照组,SOD 水平

明显高于对照组,说明 PGE1 具有明显的抑制炎症因子生成的作用,可减轻肾脏炎症反应,降低体内氧化应激反应水平,改善血管内皮功能,保护肾脏功能。

综上所述,Ⅳ期 DN 在常规治疗基础上,联合使用 PGE1 注射液与血必净注射液,除可改善局部微循环、减轻肾组织细胞缺血再灌注损伤外,尚能有效发挥抑制炎症因子生成,降低机体氧化应激反应的功效,进而实现保护肾组织内皮功能、延缓微血管病变、降低尿蛋白排泄的功效,改善肾功能。

参考文献

- [1] 杨华杰,赵军玉,邵丽辉.前列腺素 E1 10 μ g/d 与 20 μ g/d 治疗糖尿病肾病疗效比较[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2014,8(24):4379-4382.
- [2] 柳张化.前列腺素 E1 治疗糖尿病肾病患者的疗效及其对血浆纤维蛋白原的影响[J].实用临床医药杂志,2014,18(33):97-99.
- [3] 崔玉玲,张晓波,裴晶.老年高血压肾病患者常规治疗加血必净注射液的治疗效果[J].实用医药杂志,2015,31(7):312-313.
- [4] 牟亚汝,周颖,张钟文,等.前列腺素 E1 对糖尿病肾病大鼠肾功能及肾组织细胞凋亡的影响[J].山东医药,2012,52(6):26-28.
- [5] 叶任高,陆再英.内科学[M].6 版.北京:人民卫生出版社,2000,798-802.
- [6] Li L,Emmett N,Mann D,et al. Fenofibrate attenuates tubulointerstitial fibrosis and inflammation through suppression of nuclear factor- κ B and transforming growth factor β 1/Smad3 in diabetic nephropathy[J]. Exp Biol Med (Maywood),2010,235(3):383-391.
- [7] Reddy MA, Park JT, Natarajan R. Epigenetic modifications and diabetic nephropathy [J]. Kidney Res Clin Pract,2012,31(3):139-150.
- [8] 冀兰盒,黄浩,姜民等. HPLC 测定血必净注射液内 11 种主要成分[J]. 中国中药杂志,2010,35(18):2395-2398.
- [9] 丁红,王宗谦,闵睿. 脂微球前列腺素 E1 对老年糖尿病肾病患者血液流变学的影响[J]. 中国老年学杂志,2011,31(5):1770-1771.
- [10] 朱炜丹,陈丽华,陈江华. 前列腺素 E1 对早期糖尿病肾病患者 UAER 和内皮细胞功能 vWF 水平的影响[J]. 浙江医学,2014,36(19):1638-1639.
- [11] 王珊珊,常宝成,单春艳,等. 前列地尔序贯疗法治疗老年临床糖尿病肾病期患者的疗效观察[J]. 中华老年医学杂志,2014,33(2):154-158.
- [12] Zhang X,Lai D,Bao S,et al. Triamcinolone acetonide inhibits p38MAPK activation and neuronal apoptosis in early diabetic retinopathy[J]. Curr Mol Med,2013,13(6):946-958.
- [13] 彭丽,王扬天,李洁,等. 贝前列素钠对 2 型糖尿病大鼠肾 P38 丝裂原蛋白激酶信号通路的影响[J]. 医学研究生学报,2012,25(5):481-484.
- [14] 陈浩,黄炫庵,何玉玲. 前列腺素 E1 治疗糖尿病肾病 I 期临床疗效观察[J]. 中国临床新医学,2012,5(3):222-224.
- [15] 郭炜,许敏,陆学胜,等. 前列腺素 E1 间歇性疗法治疗糖尿病肾病临床疗效[J]. 临床荟萃,2013,28(12):1340-1342.

术前减黄对阻塞性黄疸治疗效果的随机对照试验 Meta 分析

郁晓峰,俞晓峰[△],姚 韩,徐 时

(江苏省苏州高新区人民医院普外科 215129)

[摘要] **目的** 探讨梗阻性黄疸患者行术前胆道引流(PBD)的有效性。**方法** 以“术前胆道引流”和“随机对照试验(RCT)”为关键词从 PubMed、EMBASE、Cochrane Library 和 CNKI 等数据库搜索 2015 年 10 月前的所有中文和英文文献。使用 Stata 12.0 软件对相关数据进行统计分析,合并效应量用风险比(RR)或加权均数差(WMD)及其 95%CI 来估计。**结果** 6 篇 RCT,共 498 例良性或恶性梗阻性黄疸患者(PBD 组和非 PBD 各 249 人)符合纳入标准。PBD 组和非 PBD 组的术后并发症(RR=0.966,95%CI:0.775~1.203,P=0.757),住院时间(WMD=2.409,95%CI:-0.970~5.788,P=0.162)和治疗的病死率(RR=1.156,95%CI:0.660~1.027,P=0.062)均差异无统计学意义。在治疗并发症方面 PBD 组比非 PBD 组患者有显著增加(RR=1.445,95%CI:1.027~2.033,P<0.05)。**结论** 现阶段术前行胆道引流减黄治疗在增加着治疗并发症的同时并没有为梗阻性黄疸患者带来其他好处,因此,在 RCT 中不推荐常规行 PBD 治疗。

[关键词] 黄疸;术前胆道引流;随机对照试验;Meta 分析

[中图分类号] R657.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)32-4520-04

Meta analysis on efficacy of preoperative biliary drainage in obstructive jaundice

Yu Xiaofeng, Yu Xiaofeng[△], Yao Han, Xu Shi

(Department of General Surgery, People's Hospital of Suzhou High-Tech District, Suzhou, Jiangsu 215129, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of preoperative biliary drainage (PBD) in the patients with obstructive jaundice. **Methods** All English and Chinese literatures were searched from the databases of PubMed, EMBASE, Cochrane Library and CNKI, etc. until October 2015 with the key word "preoperative biliary drainage" and "randomized controlled trial (RCT)". The related data were statistically analyzed by using the Stata12.0 software. Then the merged effect amount was estimated by the risk ratio(RR) or weighted mean difference (WMD) and 95% confidence interval (CI). **Results** Six randomized controlled trials(RCT) were included in the standard, involving 498 patients with benign or malignant obstructive jaundice (249 cases in the PBD group and 249 in the non-PBD group). There were no statistically significant differences between the PBD group and non-PBD group in post-operative complications(RR=0.966;95%CI:0.775~1.203;P=0.757), hospital stay (WMD=2.409;95%CI:-0.970~5.788;P=0.162) and treatment mortality (RR=1.156;95%CI:0.660~1.027;P=0.062). However, the treatment complications in the PBD group was significantly increased compared with the non-PBD group(RR=1.445;95%CI:1.027~2.033;P<0.05). **Conclusion** Conducting PBD for reducing jaundice at the present stage increases the treatment complications, meanwhile does not bring other benefits to the patients with obstructive jaundice. Therefore the routine PBD therapy does not recommended in RCT.

[Key words] obstructive jaundice; preoperative biliary drainage; randomized controlled trial; Meta analysis

高胆红素血症对于需要行手术治疗的阻塞性黄疸患者是一种增加术后并发症和病死率的重要危险因素,发生概率分别为 5%~27%和 5%~50%^[1-2]。高胆红素血症会影响人体多种器官及体内的正常生理功能,例如导致肝损伤^[3]、肾衰^[4]、免疫功能不全^[4]、免疫功能异常^[5]及凝血功能异常^[6]等。为避免其影响,1935 年,Whipple 等^[7]首先尝试行术前胆道引流(PBD)以缓解胆道阻塞,减少或逆转阻塞性黄疸患者的病理生理改变。1978 年,Nakayama 等更是明确报道了 PBD 能降低黄疸患者的术后病死率的积极结果^[8]。此后,由于放射学和内窥镜技术的发展,胆道引流的方式也随之多样化,有经皮经肝胆道引流和鼻胆管引流等外引流方式和胆道支架引流等内引流方式^[9]。然而,PBD 本身也有一些缺点存在,例如可能导致胆道感染、胆漏^[10]等。现有的一些随机对照试验(RCT)的研究也相继报道了先行 PBD 再手术和早期直接手术两种治疗模式疗效的比较,然而结果却并不一致。此 Meta 分析的目的就在于用现有最具可信度的 RCT 研究的结果去评价 PBD 在需要行手术治疗的阻塞性黄疸患者中的作用,以期临床实践提供最

佳证据。

1 资料与方法

1.1 资料检索 检索 2015 年 10 月以前发表的比较 PBD 组与非 PBD 组治疗阻塞性黄疸的 RCT。检索数据库包括:PubMed、EMBASE、Cochrane Library、CNKI 和万方数据库等。文献数据库英文检索词为:“preoperative biliary drainage”“randomized controlled trial or RCT”,中文检索词为:“术前胆道引流或术前减黄”“随机对照试验”。检索语种为英文和中文。检索到题录后,同时对文章的参考文献进行人工检索。部分缺失资料由石河子大学图书馆与相关大学图书馆联络检索,尽量减少资料不全,必要时向原作者索要数据。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)患者存在阻塞性黄疸症状,不论恶性或良性梗阻;(2)比较行 PBD 治疗组(PBD 组)和对照组(非 PBD 组)的临床 RCT;(3)PBD 组和非 PBD 组均行手术治疗;(4)研究结果中包括出血、胆漏、肺炎、腹腔感染等术后并发症,治疗病死率,总治疗并发症和住院天数等治疗效果中的至少一项指标。如有多项相关临床试验来自同一研究

表 1 纳入 RCT 文献的基本特征描述

纳入文献	年份(年)	国家/地区	研究设计	治疗方式	病例数 (<i>n</i>)	年龄(岁)	性别(男/女)	梗阻性质 (恶性/良性)	胆红素水平 ($\mu\text{mol/L}$)	白蛋白水平(g/L)
Hatfield 等 ^[12]	1982	南非	RCT	PBD	28	62.5	NA	24/4	360	33.6
				非 PBD	27	61.1		25/2	330	37.1
McPherson 等 ^[13]	1984	英国	RCT	PBD	27	62.5	NA	27/0	305	44
				非 PBD	31	61.0		31/0	350	31
Smith 等 ^[14]	1985	澳大利亚	RCT	PBD	12	65 $\pm$ 10	10/5	NA	337 $\pm$ 137	37.1 $\pm$ 4.9
				非 PBD	15	69 $\pm$ 19	10/5		320 $\pm$ 126	37.2 $\pm$ 4.9
Pitt 等 ^[15]	1985	美国	RCT	PBD	37	60.9 $\pm$ 2.0	20/17	29/8	289 $\pm$ 18.8	32 $\pm$ 1
				非 PBD	38	60.4 $\pm$ 2.4	26/12	29/9	270 $\pm$ 13.7	34 $\pm$ 1
Lai 等 ^[16]	1994	中国香港	RCT	PBD	43	67(64 $\sim$ 70)	31/12	43/0	266(218 $\sim$ 314)	38(36 $\sim$ 39)
				非 PBD	44	66(63 $\sim$ 69)	28/16	44/0	209(173 $\sim$ 246)	38(36 $\sim$ 39)
Van der Gaag 等 ^[17]	2010	荷兰	RCT	PBD	102	64.7 $\pm$ 10.5	53/49	96/6	154 $\pm$ 59.5	NA
				非 PBD	94	64.7 $\pm$ 9.5	66/28	91/3	151 $\pm$ 58.7	

NA:原文中没有提供。

机构,则入选质量最好或最近一次发表。排除标准:(1)非 RCT 或伪 RCT、综述类文献;(2)研究目的不是比较 PBD 和非 PBD 临床效应,以及动物和细胞实验;(3)疾病有远处转移等不适合行外科手术治疗的指征;(4)重复发表;(5)未提供足够数据。

1.3 RCT 质量评价 研究的方法学质量评价采用 Cochrane 系统评价手册的方法进行测量。质量评价包括以下 6 项:(1)随机方法(randomization);(2)分配隐藏(allocation Concealment);(3)盲法(blinding);(4)失访(loss of follow-up);(5)患者依从性(compliance);(6)基线相似(similar in baseline)^[11]。评价结果分为 3 级:A 级,存在偏倚的可能性小;B 级,偏倚存在的可能性为中等;C 级,偏倚存在的可能性很高。质量评价由 2 位研究者独立进行并交叉核对,如遇分歧通过讨论或请第 3 位研究者协商解决。

1.4 资料提取 由 2 名评价员独立筛查文献、提取资料并交叉核对。首先阅读文献标题和摘要,难以判断的再通过阅读全文来筛查。为避免主观偏见,资料提取时隐去了作者的姓名、论文发表的刊物名称、年份及国家。严格按照设定的纳入标准进行筛查,当 2 名评价员意见出现矛盾时再共同重新阅读文献相关内容进行讨论,必要时通过咨询专家解决。

1.5 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 Stata12.0 软件进行统计学分析。计数资料采用风险比(RR),计量资料采用加权均数差(WMD),区间估计均采用 95%CI。纳入试验同质性($P>0.1$; $I^2<50\%$)好,采用固定效应模型分析;反之则采用随机效应模型分析,并慎重解释研究结果。以上检验水准均为 $\alpha=0.05$ 。潜在的代表性偏倚采用“倒漏斗”图分析。

2 结 果

2.1 文献检索结果及其质量评价 由 2 位评价者分别按照制定的检索策略进行检索,初检获得文献 156 篇,初筛时排除 127 篇与本研究目的无关或者非 RCT 的研究,复筛查余下文献时发现 16 篇重复性文献,另外还有 7 篇没有研究数据报道的文献也被排除。最终纳入来自 6 个国家/地区的 6 篇^[12-17] RCT 临床研究,全部为英文文献。共包括 498 例阻塞性黄疸患者,其中 249 例患者接受术前胆道引流再行手术治疗(PBD 组),249 例患者不术前胆道引流而直接行手术治疗(非 PBD 组)。纳入文献的基本特征见表 1,方法学质量评价见表 2。

2.2 Meta 分析结果

表 2 纳入 6 篇 RCT 的质量评价

研究	随机化	分配隐藏	盲法	失访与退出	服从性	基线一致性	等级
Hatfield 等 ^[12]	充分	不清	不清	未报道	良好	良好	B
McPherson 等 ^[13]	充分	不清	不清	未报道	良好	良好	B
Smith 等 ^[14]	充分	不清	不清	未报道	良好	良好	B
Pitt 等 ^[15]	充分	不清	不清	未报道	良好	良好	B
Lai 等 ^[16]	充分	充分	不清	未报道	良好	良好	B
Van der Gaag 等 ^[17]	充分	充分	充分	未报道	良好	良好	A

2.2.1 治疗病死率 4 篇 RCT 研究^[12-13,15-16]报道了 PBD 组(110 例)与非 PBD 组(117 例)的治疗病死率,Meta 分析结果显示:PBD 组与非 PBD 组在治疗病死率方面差异无统计学意义($RR=1.156,95\%CI:0.660\sim1.027,P=0.062$),见图 1。纳入研究间无异质性($I^2=0\%,P=0.644$),采用固定效应模型。结果提示运用术前胆道引流后的治疗病死率与直接手术治疗相当。

2.2.2 总治疗并发症 3 篇 RCT 研究^[14,16-17]报道了 PBD 组(182 例)与非 PBD 组(176 例)的总治疗并发症,纳入研究间有异质性($I^2=60.1\%,P=0.082$),采用随机效应模型。结果显示:PBD 组与非 PBD 组在总治疗并发症方面差异有统计学意义($RR=1.445,95\%CI:1.027\sim2.033,P=0.035$),见图 2。结果提示运用术前胆道引流增加了治疗并发症的发生。试着用敏感性分析和亚组分析探究其潜在异质性,敏感性分析排除 van der GAAG 等^[17](远端阻塞没有常规预防性应用抗生素)的试验后结果并没有发生变化。基于时间为策略进行亚组分析后也未发现结果有明显改变。

2.2.3 总术后并发症 6 篇 RCT 研究^[12-17]报道了 PBD 组(249 例)与非 PBD 组(249 例)的术后并发症,根据异质性检验结果($I^2=32.3\%,P=0.194$),采用固定效应模型合并分析。图 3 的 Meta 分析结果显示:PBD 组与非 PBD 组在术后并发症方面差异无统计学意义($RR=0.966,95\%CI:0.775\sim1.203,P=0.757$)。结果提示运用术前胆道引流术后并发症发生率与直接手术治疗无明显差异。

其中,有 3 篇研究^[13-14,17]报道了患者术后胆漏,其结果显

示差异无统计学意义($RR=0.591, 95\%CI: 0.180\sim 1.940, P=0.386$);3 篇研究^[14-15,17]报道了患者术后出血,其结果差异无统计学意义($RR=1.279, 95\%CI: 0.502\sim 3.350, P=0.592$);4 篇研究^[13-15,17]报道了患者术后肺炎,结果差异无统计学意义($RR=1.304, 95\%CI: 0.584\sim 2.915, P=0.517$);3 篇研究^[13-14,17]报道了患者术后腹腔脓肿,结果差异无统计学意义($RR=0.343, 95\%CI: 0.084\sim 1.400, P=0.136$);且纳入研究间均无异质性($I^2=0\%\sim 25.6\%$)。

2.2.4 住院时间 从入院起开始计算到出院的天数称作住院时间,期间出院等待治疗的时间不算在内。2 篇研究^[14-15]报道了 PBD 组(49 例)与非 PBD 组(53 例)的住院时间,各研究间存在统计学异质性($P<0.01$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示:PBD 组与非 PBD 组在术后并发症方面差异无统计学意义[WMD = 2.409, 95%CI: -0.970~5.788, $P=0.162$],见图 4。结果提示运用术前胆道引流后的住院时间与直接手术治疗差异无统计学意义。因为纳入文献数量较少并没有行敏感性分析或亚组分析。

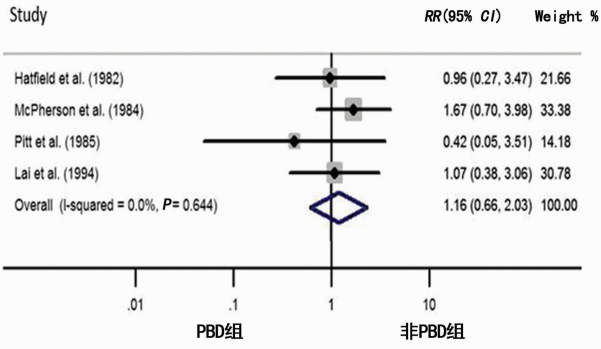


图 1 两组患者治疗病死率的 Meta 分析森林图

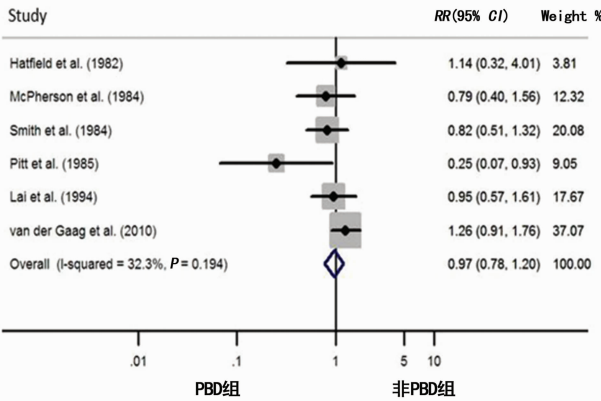


图 2 两组患者总术后并发症的 Meta 分析森林图

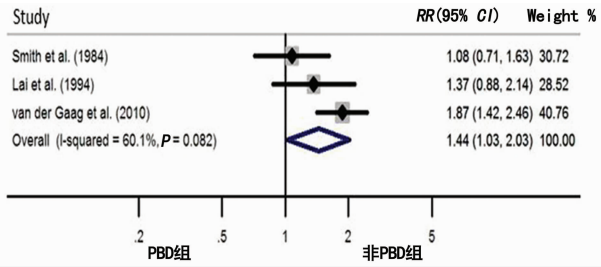


图 3 两组总治疗并发症的 Meta 分析森林图

2.3 发表偏倚分析 本 Meta 分析中 PBD 组对比非 PBD 组治疗阻塞性黄疸总术后并发症的全体研究出版偏倚,见图 5。此漏斗图显示:6 篇 RCT 近乎都在 95%CI 内且大体对称,提

示本研究结果受发表偏倚影响的可能性较小。

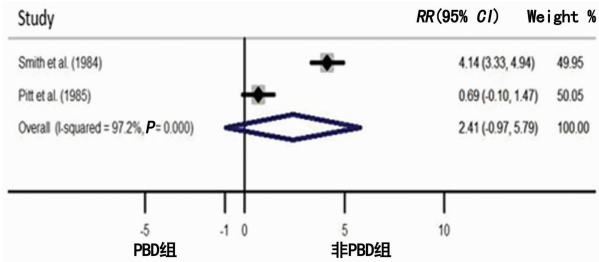


图 4 两组患者住院时间的 Meta 分析森林图

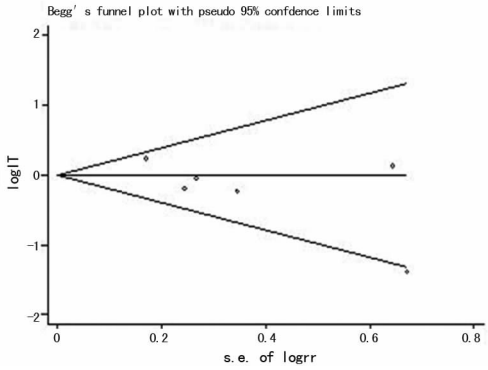


图 5 两组总术后并发症的 Meta 分析结果漏斗图

3 讨论

迄今为止,对于梗阻性黄疸的患者是否应常规行 PBD 仍处于争论。很多研究报告的结果是截然不同的,其主要原因就是绝大多数的临床试验是回顾性试验,纳入的患者存在很大异质性。因此,无法识别的偏倚和患者选择的差异可能会影响着结果。该 Meta 分析纳入目前已报道的所有随机对照试验的结果旨在对 PBD 的作用进行一个全面、准确、严谨的评估。

此 Meta 分析结果不能表明在需要行外科手术的阻塞性黄疸患者中使用 PBD 有增加治疗效果的有效证据,甚至显示这种治疗策略增加了总体治疗并发症发生率。鉴于此,从医疗资金和生活质量的角度来看,短期生活质量(如术后并发症发病率、住院时间等)和医疗成本的变化是考虑治疗与否的重要因素。而 PBD 组的患者较高治疗并发症发生率则会导致患者短期生活质量的下降及治疗费用的增加,故使用更多的医疗成本接受可能引起短期生存质量下降的 PBD 治疗可能是不合适的。不过随着过去的十年中治疗成功率的较大提高,治疗并发症的发生率已显著降低,降低引流相关并发症可能是可以预期的改善其总体治疗效果的一种途径。

本研究中,大部分结果指标(治疗病死率,术后胆漏、腹腔脓肿、术后肺炎的发生率和住院时间)在 PBD 组与非 PBD 组没有明显不同,而总治疗并发症的发生率在 PBD 患者中是明显高于未行 PBD 的患者,这一结果有异质,但这种差异并没有受到不同的统计方法和不同的敏感性分析的影响。似乎可能是数量的影响,而不是趋势的影响,此分析结果也与其他报告一致^[18-19]。需要注意的是,目前 PBD 未能造福阻塞性黄疸患者的原因可能是大部分研究中过短的引流时间,一般只有 2~3 周。然而,胆管上皮细胞的增殖和纤维化却需要 4~6 周的恢复才能避免肝脏代谢的损害及术后并发症的增加^[20-21]。另外,有实验和临床研究证据表明,虽然外引流不能提高术后的疗效,但内引流却可能是有益的,因为它能恢复患者的营养和免疫功能^[22];加上术前内引流可以显著减少一次术后因出血,吻合口瘘或脓肿等需要二次手术的因素,许多医学治疗

心支持术前常规行胆道内引流^[23]。然而,Lai 等^[16]却不支持术前常规使用胆道内引流,因为其存在胆管炎等引流操作本身相关的并发症。另外,内引流对于近侧肿瘤、肝内胆管狭窄和远侧阻塞的引流效果情况可能又是不同的,因此,未来在这个领域也需要更严谨设计的临床研究去分析可能影响预后的各种混杂因素。

本次 Meta 分析也存在一定局限性。首先,纳入文献中引流方式没有记录与分析,这可能会影响本荟萃分析对结果显示的层次性与全面性。纳入文献中有分配方式、盲法等信息不清楚,可能使结果有偏倚的风险。其次,有指标经敏感性分析仍未找到异质性来源而采用随机模型,使结果存在一些不稳定风险。还有一个需要注意的因素是许多试验都是早期的研究,但纳入的最新研究 van der Gaag 等^[17]显示的结果与总体分析大体一致,说明这方面影响较小,但这是否这代表了目前的情况仍需谨慎对待。尽管有以上限制,本研究重要意义在于对至今已有的组间可比性最好,结论可靠性最高的 RCT 进行了一个综合、全面、可靠的 Meta 分析,以给临床治疗提供一定参考。

总之,现在并没有令人信服的证据证明在需要行手术治疗的阻塞性黄疸患者中常规行 PBD 能提高治疗效果。PBD 具有其自身的并发症将导致进一步增加医疗费用并降低短期生存的质量,这也部分抵消了它的好处。对于将接受手术的梗阻性黄疸患者,在随机临床试验中,不推荐常规使用 PBD。

参考文献

- [1] Lai EC,Chu KM,Lo CY,et al. Surgery for malignant obstructive jaundice: analysis of mortality [J]. *Surgery*, 1992,112(5):891-896.
- [2] Greig JD,Krukowski ZH,Matheson NA. Surgical morbidity and mortality in one hundred and twenty-nine patients with obstructive jaundice[J]. *Br J Surg*, 1988,75(3):216-219.
- [3] Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatocellular transporters and cholestasis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2005,39(4 Suppl 2):S103-110.
- [4] Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, et al. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006,1(5):1066-1079.
- [5] Nehez L, Andersson R. Compromise of immune function in obstructive jaundice[J]. *Eur J Surg*, 2002,168(6):315-328.
- [6] Papadopoulos V, Filippou D, Manolis E, et al. Haemostasis impairment in patients with obstructive jaundice[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2007,16(2):177-186.
- [7] Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater[J]. *Ann Surg*, 1935,102(4):763-779.
- [8] Figueras J, Llado L, Valls C, et al. Changing strategies in diagnosis and management of hilar cholangiocarcinoma [J]. *Liver Transpl*, 2000,6(6):786-794.
- [9] Maguchi H, Takahashi K, Katanuma A, et al. Preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma[J]. *J Hepa-*

- tobiliary Pancreat Surg*, 2007,14(5):441-446.
- [10] El-Hanafy E. Pre-operative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma, benefits and risks, single center experience. *Hepatogastroenterology*, 2010,57(99/100):414-419.
- [11] Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of Meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement [J]. *Onkologie*, 2000, 23(6):597-602.
- [12] Hatfield AR, Tobias R, Terblanche J, et al. Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice: A prospective controlled clinical trial. *Lancet*, 1982, 2(8304), 896-899.
- [13] McPherson GA, Benjamin IS, Hodgson HJ, et al. Pre-operative percutaneous transhepatic biliary drainage: the results of a controlled trial[J]. *Br J Surg*, 1984,71(5):371-375.
- [14] Smith RC, Pooley M, George CR, et al. Preoperative percutaneous transhepatic internal drainage in obstructive jaundice: a randomized, controlled trial examining renal function[J]. *Surgery*, 1985,97(6):641-648.
- [15] Pitt HA, Gomes AS, Lois JF, et al. Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? [J]. *Ann Surg*, 1985,201(5):545-553.
- [16] Lai EC, Mok FP, Fan ST, et al. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice [J]. *Br J Surg*, 1994,81(8):1195-1198.
- [17] van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas[J]. *N Engl J Med*, 2010,362(2):129-137.
- [18] Trede M, Schwall G. The complications of pancreatectomy[J]. *Ann Surg*, 1988,207(1):39-47.
- [19] Lygidakis NJ, van der Heyde MN, Lubbers MJ. Evaluation of preoperative biliary drainage in the surgical management of pancreatic head carcinoma [J]. *Acta Chir Scand*, 1987,153(11/12):665-668.
- [20] Krahenbuhl L, Schafer M, Krahenbuhl S. Reversibility of hepatic mitochondrial damage in rats with long-term cholestasis[J]. *J Hepatol*, 1998,28(6):1000-1007.
- [21] Lermite E, Pessaux P, Teyssedou C, et al. Effect of preoperative endoscopic biliary drainage on infectious morbidity after pancreatoduodenectomy: a case-control study [J]. *Am J Surg*, 2008,195(4):442-446.
- [22] Aly EA, Johnson CD. Preoperative biliary drainage before resection in obstructive jaundice [J]. *Dig Surg*, 2001, 18(2):84-89.
- [23] Mullen JT, Lee JH, Gomez HF, et al. Pancreaticoduodenectomy after placement of endobiliary metal stents[J]. *J Gastrointest Surg*, 2005,9(8):1094-1104.

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.020

地高辛用于心房颤动患者相关死亡风险的 Meta 分析

邢方凯¹, 丁红涛¹, 赵宏兵^{2△}

(1. 解放军第 71571 部队卫生队, 山东烟台 265500; 2. 解放军第 456 医院心内科, 济南 250000)

[摘要] **目的** 探究服用地高辛与心房颤动患者死亡风险的关系。**方法** 检索 PubMed、EMbase 文献数据库中地高辛用于心房颤动治疗的相关性研究, 应用 STATA12.0 进行敏感性分析及发表偏倚分析, 并进行综述。**结果** 共纳入文献 15 篇, 323 096 例心房颤动患者, Meta 分析显示地高辛的应用将使心房颤动患者增加 20% 的总体死亡风险 [$HR(95\%CI) = 1.20(1.14, 1.27), P < 0.05$], 敏感性分析显示结果稳健; 其中使合并心力衰竭患者的死亡风险增加 17% [$HR(95\%CI) = 1.17(1.09, 1.25), P < 0.05$], 不伴心力衰竭患者增加 34% [$HR(95\%CI) = 1.34(1.14, 1.57), P < 0.05$]。**结论** 无论是否伴有心力衰竭, 服用地高辛均可能增加心房颤动患者的死亡风险。

[关键词] 地高辛; 病死率; 心房颤动; 心力衰竭; Meta 分析

[中图分类号] R541.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)32-4524-03

Death risk of digoxin use in patients with atrial fibrillation: a Meta analysis

Xing Fangkai¹, Ding Hongtao¹, Zhao Hongbing^{2△}

(1. Medical Team, Unit 71571 of PLA, Yantai, Shandong 265500, China; 2. Department of Cardiology, 456 Hospital of PLA, Jinan, Shandong 250000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the association between digoxin administration with the death risk in the patients with atrial fibrillation (AF). **Methods** The related studies on digoxin for treating AF were retrieved from the literature databases of PubMed and EMbase. The sensitivity analysis and publication bias analysis were performed by using the STATA 12.0 software and the review was performed. **Results** Fifteen literatures were included, involving 323 096 patients with AF. The meta analysis showed that digoxin use increased the total death risk by 20% in the patients with AF [$HR(95\%CI) = 1.20(1.14 \text{ to } 1.27), P < 0.05$]. The sensitivity analysis showed that the results were steady, in which the death risk of complicating heart failure was increased by 17% [$HR(95\%CI) = 1.17(1.09, 1.25), P < 0.05$] and the death risk of non-complicating heart failure was increased by 34% [$HR(95\%CI) = 1.34(1.14, 1.57), P < 0.05$]. **Conclusion** No matter whether complicating heart failure, taking digoxin increases the death risk in the in patients with AF.

[Key words] digoxin; mortality; atrial fibrillation; heart failure; Meta analysis

心房颤动是临床最常见的房性心律失常, 其在总体人群中的患病率为 0.4~1.0%^[1], 其发病率也在逐年升高^[2]; 心室率紊乱、心功能受损和心房附壁血栓形成是心房颤动患者的主要病理生理学特点。作为一种钠/钾-腺嘌呤核苷三磷酸酶 ($Na^+/K^+-ATPase$) 抑制剂, 洋地黄类药物用于治疗心房颤动已经有很长的历史, 至今地高辛仍被作为控制心房颤动患者心室率的常用药物广泛使用^[3]。然而, 地高辛的应用对心房颤动患者预后的影响一直存在争议, 特别是近年来多项研究显示, 地高辛可能增加心房颤动患者的病死率^[4-5]。单一病例研究存在许多不可控的偏倚, 本文检索已发表的地高辛用于心房颤动治疗的相关研究, 根据流行病学观察性研究的 Meta 分析规范报告 (MOOSE 声明)^[6], 做一 Meta 分析, 进一步探究服用地高辛对心房颤动患者病死率的影响。

1 资料与方法

1.1 资料检索 检索 PubMed、EMBASE 及 The Cochrane Library 等数据库。检索采用关键词与自由词相结合的方式, 即: (“Digitalis” 或 “digoxin”) 和 “atrial fibrillation” 和 (“mortality” 或 “death”), 并对纳入文献的参考文献再次检索。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准: (1) 公开发表的前瞻性或回顾性队列研究, 发表日期截止于 2015 年 4 月 28 日; (2) 研究必须包含心房颤动患者服用地高辛或对照的总体病死率; (3) 研究对象随访时间大于或等于 6 个月; (4) 明确描述研究的可信

区间及标准误或可以通过计算获得; (5) 必须描述研究存在的混杂因素。排除标准: (1) 非临床研究; (2) 病例对照、综述性或个案报道文献; (3) 重复发表的文献; (4) 同时接受其他治疗方案的研究; (5) 涉及相同研究时, 排除较早发表的文献。

1.3 资料提取 研究检索、资料提取、质量评价由两人独立完成, 若存在争议则通过讨论或邀请另一名仲裁者达成一致。质量评价采用 Newcastle-Ottawa 量表进行评估。资料提取的内容包括主要作者、发表年份、国家或地区、治疗方案和结局指标等。

1.4 统计学处理 采用 STATA 12.0 软件, 各效应量以 95% CI 表示。采用 I^2 检验判断研究间异质性, $P > 0.1, I^2 < 50\%$ 为同质性好, $I^2 > 50\%$ 认为差异有统计学意义。研究间存在统计学同质性时, 采用固定效应模型进行合并; 若存在统计学异质性, 进行敏感性分析和发表偏倚分析, 应用随机效应模型合并。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索到文献 630 964 篇, 阅读题目及摘要, 排除会议报告、综述、个案报告、指南、无原始数据、与研究无关、数据重复的文献, 共有 15 篇文献纳入研究, 见表 1。

2.2 全因病死率 15 项研究涉及地高辛用于心房颤动患者的全因病死率, 共纳入服用地高辛的心房颤动患者 84 032 例 (其中死亡病例 31 174 例), 对照组 239 064 例 (其中死亡病例

表 1 纳入研究的一般特征

纳入文献	研究类型	国家/地区	病例数(<i>n</i>)		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	随访时间($\bar{x}\pm s$,年)
			地高辛组	对照组		
Turakhia 等 ^[4]	前瞻性	美国	28 679	93 786	72.0±10.0	2.90
Shah 等 ^[7]	回顾性	加拿大	23 200	77 399	79.6±7.0	3.50
Mulder 等 ^[8]	回顾性	荷兰	284	324	68.0±8.0	3.00
Rodriguez-Manero 等 ^[9]	回顾性	西班牙	212	565	75.0±9.3	2.90
Whitbeck 等 ^[5]	回顾性	美国	2 153	1 905	70.0±9.0	3.50
Gheorghiade 等 ^[10]	回顾性	美国	1 377	1 329	70.0±8.0	6.00
Friberg 等 ^[11]	前瞻性	瑞典	802	2 022	78.0±10.0	4.60
Georgiopoulou 等 ^[12]	回顾性	美国	93	69	52.0±12.0	2.25
Fauchier 等 ^[13]	前瞻性	法国	402	418	74.0±13.0	2.40
Hallberg 等 ^[14]	前瞻性	瑞典	16 426	44 338	67.0±5.8	1.00
Gjesdal 等 ^[15]	回顾性	美国	3 911	3 418	70.9±8.3	1.50
Okin 等 ^[16]	前瞻性	瑞典	372	565	71.0±6.0	4.70
Washam 等 ^[17]	回顾性		5 239	8 932	73.0±5.0	1.94
Chao 等 ^[18]	回顾性	中国台湾	829	3 952	68.0±15.7	5.65
Dhaliwal 等 ^[19]	回顾性	美国	53	42	68.0±11.0	0.83

74 113 例), Meta 分析显示纳入研究间存在统计学异质性($I^2=75.1\%$),采用随机效应模型进行合并分析,地高辛用于心房颤动患者将使死亡风险增加 20% [$HR(95\%CI)=1.20(1.14,1.27),P<0.05$].

2.3 地高辛用于心房颤动伴心力衰竭患者的死亡风险 11 项研究涉及地高辛用于心房颤动合并心力衰竭患者的死亡风险,纳入研究间存在统计学异质性($I^2=64.9\%$),采用随机效应模型进行合并分析,Meta 分析显示服用地高辛可使心房颤动合并心力衰竭患者的死亡风险增加 17% [$HR(95\%CI)=1.17(1.09,1.25),P<0.05$].

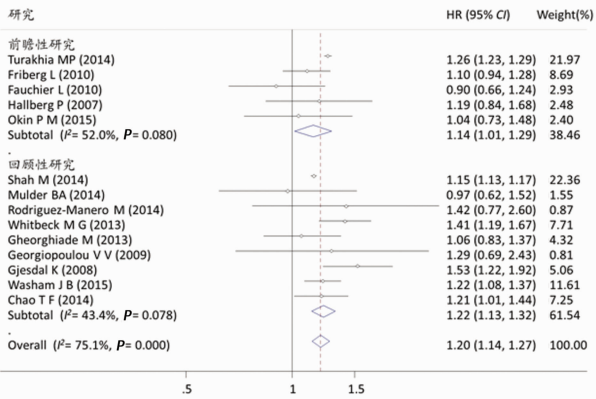


图 1 地高辛用于心房颤动患者的全因死亡风险

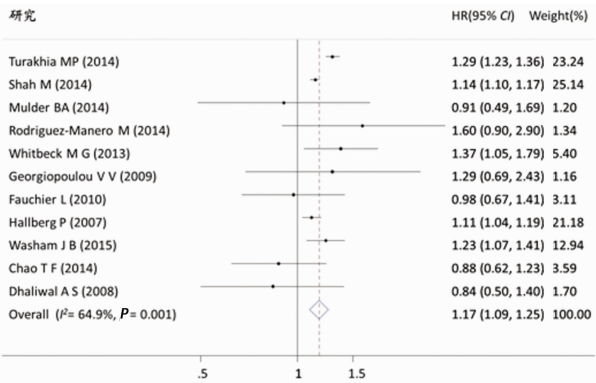


图 2 地高辛用于心房颤动伴有心力衰竭患者的全因病死率 HR

2.4 地高辛用于心房颤动不伴有心力衰竭患者的死亡风险 6 项研究涉及地高辛用于心房颤动患者的病死率,纳入研究间存在统计学异质性($I^2=90.3\%$),采用随机效应模型进行合并分析,Meta 分析显示服用地高辛可使心房颤动不伴心力衰竭患者的死亡风险增加 34% [$HR(95\%CI)=1.34(1.14,1.57),P<0.05$].

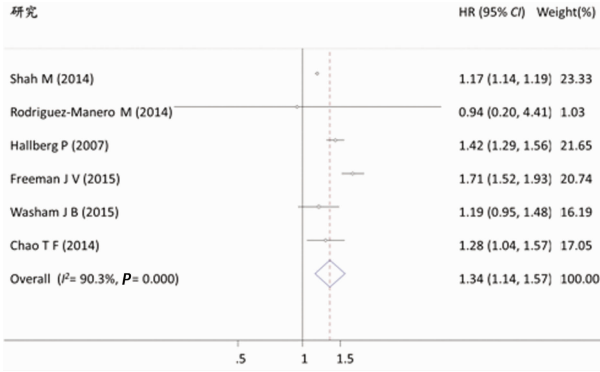


图 3 地高辛用于心房颤动不伴有心力衰竭患者的死亡风险

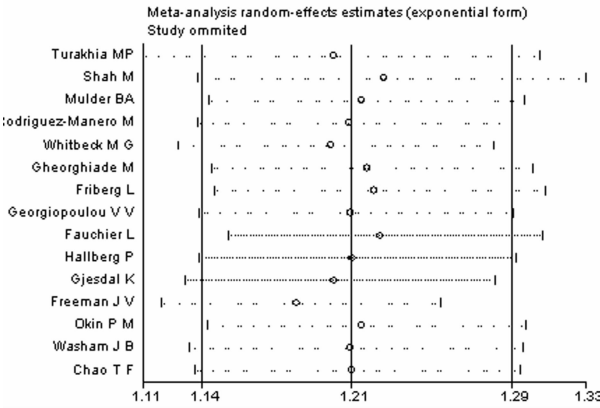


图 4 地高辛用于心房颤动患者的全因病死率敏感性分析

2.5 敏感性分析与发表偏倚 敏感性分析显示(图 4),前瞻性研究对异质性的贡献较大,将纳入的研究按照前瞻性研究和回顾性研究进行亚组分析,两个亚组内的统计学异质性显著下降($I^2=52.0\%、43.4\%$)。对亚组再次进行 Meta 分析,结果仍

显示服用地高辛显著增加用于心房颤动患者的死亡风险,提示模型可靠,分析结果稳健。对纳入研究进行发表偏倚分析,结果显示(图 5),Begg's 检验 $P=0.692$, Egger's 检验 $P=0.470$,文献间不存在明显发表偏倚,分析结果稳健。

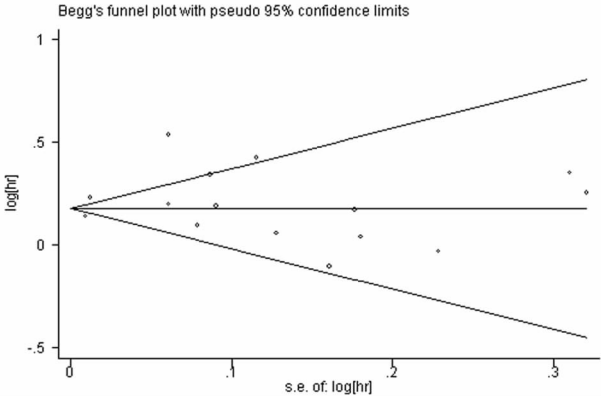


图 5 地高辛用于心房颤动患者的全因病死率 Begg 漏斗图

3 讨 论

地高辛在心房颤动治疗中的历史有两百年之久,尽管诸如 β 受体阻滞剂、胺碘酮等药物越来越多地被广泛使用,低廉的价格使地高辛在现有治疗中仍占有一席之地。控制心室率是地高辛治疗心房颤动的主要作用,其作用途径主要为通过抑制迷走神经传入神经纤维的 Na^+/K^+ -ATP 酶,增强迷走神经张力,降低窦房结的自律性,减慢房室结传导速度,延长有效不应期,从而减慢心房颤动时的心率;此外,小剂量时可以提高窦房结对迷走神经冲动的敏感性而增强减慢心率的作用。正是由于地高辛作用于迷走神经来减慢心率,其控制安静状态下心率较好;但在机体运动时,房室结主要接受交感神经的控制,因此对心率的控制不佳,无法提升运动耐量。

上文 Meta 分析显示,无论是否伴有心力衰竭,服用地高辛均可能增加心房颤动患者的死亡风险。地高辛的药代动力学复杂,治疗窗口狭窄可能是增加死亡风险的重要原因。地高辛在体内转化代谢很少,主要以原形由肾脏排出,尿中排出量约占用量的 50%~70%;心房颤动患者一般采用多药联合治疗,但与其他常用药物相互作用依然存在(胺碘酮、普罗帕酮、维拉帕米等均可提高其血药浓度)。最常见的不良反应是剂量相关的室性心律失常、房室传导阻滞以及窦性停搏。另外,地高辛的治疗窗较窄,研究显示,与安慰剂相比,地高辛血药浓度大于或等于 1.2 ng/mL 时可增加 11.8% 的死亡风险^[20];其中,当血药浓度大于或等于 1.7 ng/mL 时,心律失常的发生风险将增加 10%,而血药浓度大于或等于 2.5 ng/mL 时,发生风险将增加 50% 以上^[21]。因此倘若不对血药浓度及血钾进行动态监测,容易发生药物中毒的风险。

总之,对于心房颤动患者使用地高辛,尤其对于老年及肾功能不良患者,应该谨慎使用。最近更新的 AAC/AHA 心房颤动指南^[1]也指出,在心室率控制时,Ⅰ类推荐药物为 β 受体阻滞剂和非二氢吡啶类钙通道阻滞剂,地高辛无推荐意见。尽管在观察性研究的基础上建议心房颤动心室率控制完全抛弃地高辛还为时尚早,但其地位无疑会继续下降,其对心房颤动患者病死率的影响还有待进一步明确。

参考文献

[1] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation; executive summary; a report of the American

college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society [J]. *Circulation*, 2014, 130(23): 2071-2104.

[2] Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study [J]. *Lancet*, 2015, 386(9989): 154-162.

[3] Fang MC, Stafford RS, Ruskin JN, et al. National trends in antiarrhythmic and antithrombotic medication use in atrial fibrillation [J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164(1): 55-60.

[4] Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(7): 660-668.

[5] Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin—analysis from the AFFIRM study [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(20): 1481-1488.

[6] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group [J]. *JAMA*, 2000, 283(15): 2008-2012.

[7] Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, et al. Relation of digoxin use in atrial fibrillation and the risk of all-cause mortality in patients ≥ 65 years of age with versus without heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(3): 401-406.

[8] Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, et al. Digoxin in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II study [J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(9): 1543-1550.

[9] Rodríguez-Mañero M, Otero-Raviña F, García-Seara J, et al. Outcomes of a contemporary sample of patients with atrial fibrillation taking digoxin: results from the AFBAR study [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2014, 67(11): 890-897.

[10] Gheorghiade M, Fonarow GC, Van Veldhuisen DJ, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(20): 1489-1497.

[11] Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Digoxin in atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort study of Atrial Fibrillation (SCAF) [J]. *Heart*, 2010, 96(4): 275-280.

[12] Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Giamouzis G, et al. Digoxin therapy does not improve outcomes in patients with advanced heart failure on contemporary medical therapy [J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(2): 90-97.

[13] Fauchier L, Grimard C, Pierre B, et al. Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(2): 248-254.

[14] Hallberg P, Lindbäck J, Lindahl B, et al. (下转第 4530 页)

• 生物信息学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.021

基于 microRNAs 调控的轻度慢性乙型肝炎炎症活动的分子机制研究*

张传涛^{1,2}, 黄 群², 刘业方², 郭尹玲², 辜海英¹, 王芳瑜², 胡 蓉³, 扈晓宇^{1△}, 郑政隆²

(1. 成都中医药大学附属医院感染科, 成都 610072; 2. 成都中医药大学, 成都 610075;

3. 成都市传染病医院肝病科, 成都 610066)

[摘要] **目的** 研究从 microRNAs 角度揭示轻度慢性乙型肝炎炎症活动的分子机制。**方法** 将符合标准的病例分为轻度慢性乙型肝炎组与慢性 HBV 携带者组, 借助 Agilent Human microRNA 8×60 k 微阵列芯片检测血浆中 microRNAs 表达谱, 求得两组间的差异表达 microRNAs 谱($P<0.05$), 借助 microRNAs 生物信息学分析软件预测其靶基因并对靶基因进行 GO 功能富集分析和 pathway 分析。**结果** 两组间的差异表达 microRNAs 共 65 条($P<0.05$), 38 条上调, 27 条下调; GO 分析及 pathway 分析得到其功能主要涉及细胞增殖、生物黏附、生物合成过程的正/负调控、大分子生物合成过程中的正/负调控、蛋白氨基酸的磷酸化、RNA 的生物合成过程、Wnt 信号通路、MAPK 信号通路、Notch 信号传导途径、Hedgehog 信号通路、T 细胞受体信号通路、TGF- β 信号通路、mTOR 信号通路、趋化因子信号通路 JAK-STAT 信号通路、钙离子信号通路等。**结论** 轻度慢性乙型肝炎炎症活动受特异性 microRNAs 调控, 其涉及多个生命过程及通路。

[关键词] 轻度慢性乙型肝炎; 炎症活动; microRNAs 调控

[中图分类号] R512.6+2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4527-04

Study on molecular mechanism of mild chronic hepatitis inflammatory activity based on microRNAs regulation*

Zhang Chuantao^{1,2}, Huang Qun², Liu Yefang², Guo Yinling², Gu Haiying¹,

Wang Fangyu², Hu Rong³, Hu Xiaoyu^{1△}, Zheng Zhenglong²

(1. Department of Infection, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610072, China; 2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610075, China; 3. Department of Liver Diseases, Chengdu Infectious Disease Hospital, Chengdu, Sichuan 610066, China)

[Abstract] **Objective** To reveal the molecular mechanism of inflammatory activity of mild chronic hepatitis B from the perspective of microRNAs regulation. **Methods** The cases conforming to the standard were divided into the mild chronic hepatitis B group and chronic HBV carriers group. The Agilent Human miRNA 8×60 k microarray chip was used to detect the expression profiles of microRNAs in plasma in order to achieve different expression spectrum of microRNAs between the two groups ($P<0.05$). Then the miRNA bioinformatics analysis software was used to predict the target gene, and did target genes GO functional enrichment analysis and pathway analysis. **Results** A total of 65 microRNAs bands were differentially expressed between the two groups ($P<0.05$), 38 bands were up-regulated, 27 bands were down-regulated. The GO analysis and Pathway analysis showed that the function mainly involved in cell proliferation, bioadhesion, positive/negative regulation of biosynthesis, positive/negative regulation of macromolecular biosynthesis, phosphorylated of protein amino acids, biosynthesis of RNA, Wnt signaling pathway, MAPK signaling pathway, Notch signaling transduction pathway, Hedgehog signaling pathway, T cell receptor signaling pathway, TGF- β signaling pathway, mTOR signaling pathway, chemokine signaling pathway, JAK-STAT signaling pathway, calcium ion signaling pathway, etc. **Conclusion** The inflammatory activity of mild chronic hepatitis B is regulated by specific microRNAs, involving multiple life processes and pathways.

[Key words] mild chronic hepatitis B; inflammatory activity; microRNAs regulation

全球约 20 亿人曾感染乙型肝炎病毒(HBV), 其中 2.4 亿人为慢性 HBV 感染者^[1], 每年约有 65 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和肝细胞癌^[2]。2006 年全国乙型肝炎血清流行病学调查表明, 我国 1~59 岁一般人群 HBsAg 携带率为 7.18%^[3-4]。2014 年全国 1~29 岁人群乙型肝炎血清流行病学调查结果显示: 1~4 岁、5~14 岁和 15~29 岁人群 HBsAg 流行率分别为 0.32%、0.94% 和 4.38%。虽然我国 HBV 感染率明显下降, 但是我国仍是肝病高发地区, 仍严重影响我国人民健康的疾病, 为社会带来巨大的经济负担。微小 RNAs (microRNAs, miRNAs) 是一类具有单链小分子 RNAs, 调控人

体近 1/3 基因的功能^[5], miRNAs 参与 HBV 感染后病毒与宿主之间的相互作用, 能够调控 HBV 复制、细胞外基质生成及抑癌基因的沉默等过程^[6-8]。深入研究 miRNAs 调控网络有望为进一步丰富 HBV 感染的发病机制。本研究借助 Agilent Human miRNA 8×60 k 微阵列芯片技术, 从 miRNAs 调控角度揭示慢性乙型肝炎(简称“慢乙肝”)炎症活动的机制, 为今后控制慢乙肝肝脏炎症活动、抗 HBV 药物研发等提供研究方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例均来自成都市传染病医院等中心 2012

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81202624)。 作者简介: 张传涛(1981—), 副主任医师, 博士, 从事肝病及感染病研究。
△ 通讯作者, E-mail: zct801012@126.com。

年 8 月至 2013 年 4 月门诊,分为:携带者 8 例,轻度慢性乙型肝炎 8 例。纳入标准:(1)符合轻度慢乙肝与慢性 HBV 携带者诊断;(2)就诊前 3 个月内未进行过中西医抗病毒及保肝等治疗;(3)患者的 HBV-DNA 为阳性;(4)年龄 20~40 岁;(5)同意并签署知情同意书者;只有以上入选标准都满足者,才能纳入本临床研究。轻度慢乙肝与携带者诊断标准:参照中华医学会肝病学分会和中华医学会感染病分会联合制定《病毒性肝炎防治方案》(2000 年修订版)拟定轻度慢乙肝诊断标准^[9]。参照中华医学会肝病学分会和中华医学会感染病分会联合制定《慢性乙型肝炎防治指南》(2005 年版)拟定慢性 HBV 携带者诊断标准^[10]。

1.2 方法

1.2.1 主要仪器及试剂 微阵列扫描仪(安捷伦,批号:P/N G2565BA)、不锈钢杂交室(安捷伦,批号:P/N G2534A)、杂交室垫片幻灯片 8 微阵列(安捷伦,批号:P/N G2534A)、miRNA 的完整标签和 HYB 套件(安捷伦,批号:P/N 5190-0456)基因表达的洗涤液套装(安捷伦,批号:P/N 5188-5327)、2100 生物分析仪(安捷伦,批号:P/N g2938A)、RNA 6000 纳米试剂盒(安捷伦,批号:P/N 5067-1511)。

1.2.2 实验方法 用血常规管(EDTA 抗凝)采取符合标准患者肘静脉血 10 mL,4 ℃ 静置 30 min,3 000 r/min 离心 20 min,提取血浆,RNA 抽提,质控合格,标记、杂交,Agilent Human miRNA 8×60 k 微阵列芯片技术检测,芯片洗涤、扫描,在线 SAS 系统中的“DiffGene”项目行 T 检验和 SAM 筛选,对筛选出来 2 倍以上表达差异的 miRNAs 利用 miRNA 生物信息学分析软件进行靶基因预测,将筛选出来的靶基因行 GO 功能富集基因的分类和 pathway 分析。

1.3 统计学处理 差异 miRNAs 筛选采用在线 SAS 系统分析(<http://www.ebioservice.com>)。比较采用配对 *t* 检验,miRNAs 表达组间比较进行方差分析,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 差异表达 miRNAs 谱 将归一化文件导入 SAS 系统中,轻度慢乙肝与慢性 HBV 携带者两组间的差异表达 miRNAs 共 65 条($P<0.05$),38 条上调,27 条下调;2 倍以上差异表达的 miRNAs 30 条,19 条上调,11 条下调。上调的 19 条为:hsa-

miR-1246、hsa-miR-3679-5p、hsa-miR-1275、hsa-miR-1268、hsa-miR-126、hsa-miR-4298、hsa-miR-1225-5p、hsa-miR-4270、hsa-miR-320c、hsa-miR-1207-5p、hsa-miR-223、hsa-miR-1202、hsa-miR-3162、hsa-miR-27a、hsa-miR-1915、hsa-miR-142-3p、hsa-miR-630、hsa-miR-3195、hsa-miR-4281 等。下调的 11 条为:hsa-miR-26a、hsa-miR-29a、hsa-miR-1238、hsa-miR-720、hsa-miR-122、hsa-miR-1228、hsa-miR-1280、hsa-miR-1281、hsa-miR-1234、hsa-miR-191*、hsa-miR-20a 等。

2.2 差异 miRNAs 靶基因 GO 功能分析 利用 miRNA 生物信息学分析软件 miRDB,microRNA,TarBase 等对两组间 2 倍以上的差异 miRNAs 进行靶基因预测,利用 DAVID 在线软件对所预测的靶基因进行 GO 功能富集分析。

上调的差异 miRNAs 所对应的靶基因共参与 61 项显著生物功能(表 1),主要包括细胞增殖、生物黏附、细胞黏附、细胞内的信号级联、蛋白质转运、蛋白定位、大分子生物合成过程中的积极调控、大分子代谢过程正调控、氮化合物的代谢过程的正调控、生物合成过程中的正/负调控、细胞凋亡、蛋白氨基酸的磷酸化、细胞周期、细胞迁移等下调的差异 miRNAs 所对应的靶基因共参与 76 项显著生物功能(表 2),包括转录调控、RNA 聚合酶 II 启动子转录调控、基因表达的正/负调控、转录正/负调控、大分子代谢过程正/负调控、RNA 代谢过程正调控、氮化合物的代谢过程的正调控、细胞生物合成过程中的积极调控、酶联受体蛋白信号通路、细胞增殖、细胞迁移、蛋白质定位、细胞运动、Wnt 受体信号通路、钾离子转运、RNA 的生物合成过程及核碱基、核苷、核苷酸和核酸的代谢过程的正调控等。

2.3 差异 miRNAs 靶基因调控的 Pathway 分析 轻度慢乙肝组/慢性 HBV 携带者组上调差异 miRNAs 的靶基因参与的显著性信号通路 28 条(图 1),包括黏着、轴突导向、胞吞作用、心脏相关疾病(肥厚性心肌病、扩张型心肌病、致心律失常性右室心肌病等)、肌动蛋白骨架的调节、白细胞跨内皮迁移、Janus 激酶(JAK)-信号转导子和转录激活子(STAT)信号传导途径、神经营养因子信号通路、Wnt 信号通路、Notch 信号传导途径、胰岛素信号通路、转化生长因子-β(TGF-β)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、p53 信号通路等。

表 1 轻度慢乙肝组/慢性 HBV 携带者组上调差异 miRNAs 的靶基因 GO 分析

项目	类名	总数	<i>P</i>	富集	伪发现率
GO:0042127	调节细胞增殖	735	2.83E-10	1.080488756	5.58E-07
GO:0022610	生物黏附	657	4.43E-10	1.084313829	8.74E-07
GO:0007155	细胞黏附	656	4.82E-10	1.084210089	9.52E-07
GO:0007242	细胞内信号级联	1 152	1.42E-09	1.061134622	2.81E-06
GO:0010604	大分子代谢过程正调节	790	7.82E-08	1.066482944	1.54E-04
GO:0015031	蛋白质转运	705	8.41E-08	1.070389378	1.66E-04
GO:0008104	蛋白定位	812	9.51E-08	1.065111537	1.88E-04
GO:0045184	蛋白定位建立	711	1.00E-07	1.069672685	1.98E-04
GO:0009891	生物合成过程的正调控	644	1.72E-07	1.072034366	3.40E-04
GO:0010033	对有机物的反应	667	2.08E-07	1.070281982	4.10E-04
GO:0010557	正调节大分子生物合成过程	607	2.08E-07	1.073788102	4.11E-04
GO:0051173	氮化合物代谢过程的正调控	598	2.14E-07	1.074293533	4.22E-04

表 2 轻度慢乙肝组/慢性 HBV 携带者组下调差异 miRNAs 的靶基因 GO 分析

项目	类名	总数	P	富集	伪发现率
GO:0045449	转录调节	1 228	4. 11E-22	1. 212169663	7. 96E-19
GO:0006357	RNA 聚合酶 II 启动子的转录调节	402	3. 69E-20	1. 41970149	7. 14E-17
GO:0010628	基因表达正调节	320	1. 32E-15	1. 414097134	2. 58E-12
GO:0045941	转录正调节	312	1. 37E-15	1. 420302613	2. 58E-12
GO:0010557	大分子生物合成过程正调节	353	2. 10E-15	1. 385805731	4. 09E-12
GO:0045935	核碱基,核苷,核苷酸和核酸代谢过程的正调控	337	8. 69E-15	1. 38659844	1. 68E-11
GO:0045893	DNA 依赖性转录正调节	267	2. 92E-14	1. 437137356	5. 65E-11
GO:0051254	RNA 代谢过程的正调控	268	5. 44E-14	1. 430523886	1. 05E-10
GO:0051173	氮化合物代谢过程的正调控	343	6. 26E-14	1. 367456905	1. 21E-10
GO:0031328	细胞生物合成过程的正调控	361	9. 12E-14	1. 353075488	1. 76E-10
GO:0009891	生物合成过程的正调控	365	1. 24E-13	1. 348383582	2. 40E-10
GO:0010604	大分子代谢过程正调节	437	1. 69E-13	1. 309200043	3. 28E-10

轻度慢乙肝组/慢性 HBV 携带者组下调差异 miRNAs 的靶基因参与的显著性信号通路 51 条(图 2),包括白细胞跨内皮迁移、Hedgehog 信号通路、II 型糖尿病、脑胶质瘤、促性腺激素释放激素信号传导途径、黑色素生成、肾细胞癌、T 细胞受体信号传导途径、卵母细胞减数分裂、钙信号传导途径、肌动蛋白骨架的调节、神经营养因子信号传导途径、扩张型心肌病、胰岛素信号传导途径、慢性髓细胞样白血病、Notch 信号传导途径、泛素介导性蛋白酶解、缝隙连接、ErbB 信号传导途径、粘着斑、粘着连接、长时程增强、癌症途径、紧密连接、胞吞作用、MAPK 信号传导途径、Wnt 信号通路、轴突导向、Notch 信号通路、mTOR 信号通路、p53 信号通路、O-聚糖的生物合成、脂肪细胞因子信号通路、趋化因子信号通路、TGF-β 信号通路、癌症途径(大肠癌、肾细胞癌、小细胞肺癌等)等。

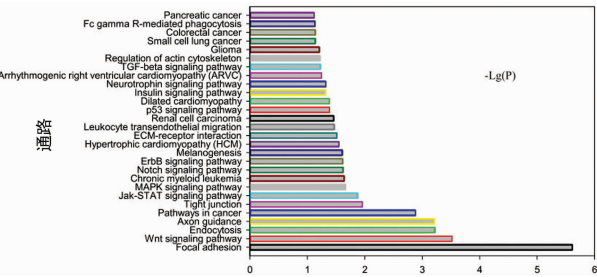


图 1 轻度慢乙肝组/慢性 HBV 携带者组上调差异 miRNAs 的靶基因通路

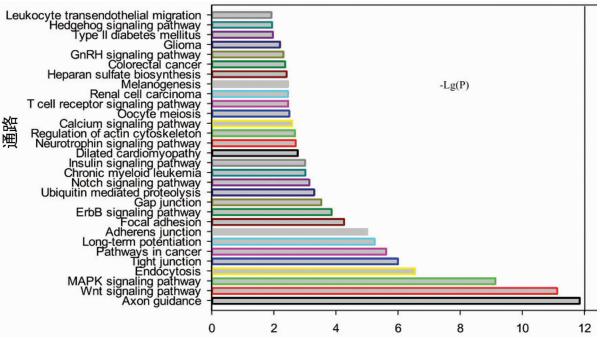


图 2 轻度慢乙肝组/慢性 HBV 携带者组下调差异 miRNAs 的靶基因通路

3 讨 论

本研究借助 Agilent Human miRNA 8×60 k 微阵列芯片技术筛选慢乙肝组与慢性 HBV 携带者组之间差异 miRNAs 谱,其中显著性(2 倍以上)差异表达 30 条,19 条上调,11 条下

调。进一步借助 miRNA 生物信息学分析软件 DAVID 对差异 miRNAs 预测靶基因功能进行 GO 富集分析发现,其功能主要涉及生物黏附、氮化合物的代谢过程的正/负调控、生物合成过程的正/负调控、大分子生物合成过程中的积极调控、细胞生物合成过程中的正/负调控、蛋白氨基酸的磷酸化、基因表达的正/负调控、Wnt 受体信号通路、钙离子转运等生命过程。KEGG 分析结果提示其主要涉及 Notch 信号通路、钙信号通路、Hedgehog 信号通路、mTOR 信号通路、p53 信号通路、O-聚糖的生物合成、轴突导向、脂肪细胞因子信号通路、趋化因子信号通路、Wnt 信号通路、MAPK 信号通路、胰岛素信号通路、神经营养因子信号通路、T 细胞受体信号传导途径、TGF-β 信号通路等。

本研究发现 miRNA 可以影响 JAK-STAT 信号传导途径,HBV 及其抗原成分能够选择性地抑制干扰素 α(interferon-α)JAK-STAT 信号传导途径分子和抗病毒蛋白的表达。IFN-αJAK-STAT 信号传导途径分子 STAT1 的下调表达可能是 HBV 抑制 IFNα 抗病毒活性的机制之一^[11]。作者推测特异性 microRNA 可能调控了 JAK-STAT 信号传导途径增强了 IFN-α 作用,增强机体免疫,进步引起肝脏炎症活动。本研究发现 miR-320c 可能参与 Wnt 信号通路、TGF-β 信号通路、细胞周期、MAPK 信号通路等,TGF-β1 诱导的肝星状细胞细胞及 HepG2 细胞中 Smad3C 及 Smad3L 磷酸化、进而促进 Smad2/3/4 复合物形成,及其转位入核和靶基因 1 型纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor-1,PAI-1)mRNA 表达可能是肝纤维化-肝癌发病的重要机制,肝纤维化中 MAPK 信号通路能够对肝星状细胞活性产生影响^[12]。MAPK 抑制因子均能明显抑制 HSC 细胞内 TGF-β1 诱导的靶基因 PAI-1 mRNA 的表达,MAPK 通路参与 HSC 细胞内 TGF-β1 信号通路靶基因 PAI-1 转录活性的调控而影响肝纤维化。作者推测特异性 miRNA 通过影响 MAPK 通路调控下经 TGF-β1/Smad 信号途径而影响慢乙肝向肝纤维化发展,这为今后开展防治乙肝后肝纤维化提供思路^[13]。Th17 作为一种新发现的辅助性 T 细胞(Helper T cells,Th),参与乙型肝炎疾病的病程发展和转归^[14-15]。PI3K/Akt/mTOR 信号通路参与 Th17 的增殖、分化^[16],此信号通路的过度激活可导致正常细胞的自噬和凋亡紊乱,PI3K/Akt/mTOR 信号通路可能激活 Th17,促使 CHB 向肝硬化、肝细胞癌发展,推测特异性 miRNA 调控 mTOR 信号通路参与了慢乙肝炎症活动进展为肝硬化、肝癌进程。阻断 Notch 信号通路可减少慢性乙型肝炎患者外周单个核细胞 Foxp3 mRNA 的表达,Notch 信号通路可能是持续

感染的一个因素^[17],推测 miRNA 调控 Notch 信号通路可能是 HBV 持续感染的作用机制之一。另外,本研究发现差异 microRNA 还影响了细胞增殖、生物黏附、细胞粘附、蛋白质转运、建立蛋白定位、大分子生物合成过程中的积极调控、氮化合物的代谢过程的正调控、生物合成过程中的正/负调控、细胞凋亡、蛋白氨基酸的磷酸化、转录调控、基因表达的正/负调控、RNA 的生物合成等多个生命过程,这些影响在慢乙型肝炎活动中的作用仍需进一步验证。

总之,本研究得到慢乙型肝炎活动差异 miRNAs 谱,初步揭示慢乙型肝炎活动(打破免疫耐受状态)机制,这些差异 miRNAs 可能作为慢乙型肝炎活动或其他肝脏相关疾病的潜在生物学标志物,但仍需进一步验证研究。

参考文献

[1] Ott JJ,Stevens GA,Groeger J,et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection;New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity[J]. Vaccine, 2012,30(12):2212-2219.

[2] Lozano R,Naghavi M,Foreman K,et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010;a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2012, 380(9859):2095-2128.

[3] Liang X,Bi S,Yang W,et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China-declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination[J]. Vaccine, 2009, 27(47): 6550-6557.

[4] Liang X,Bi S,Yang W,et al. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born during 1992-2005 in China[J]. J Infect Dis, 2009,200(1):39-47.

[5] Berezikov E,Guryev V. Van de belt J,et al. Phylogenetic shadowing and computational identification of human microRNA genes[J]. Cell, 2005,120(1):21-24.

[6] 邢同京,徐洪涛,王变,等. 慢性乙型肝炎免疫清除相关微 RNA 分子的筛选及其生物信息学分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2014,7(5):441-446.

[7] 冯洪玲,李谦. 血清 miRNA 在乙型肝炎诊断和预后中的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(10): 1124-1126.

[8] 鱼康康,施光峰,李宁. miRNA 在乙型肝炎病毒感染相关肝病中的研究进展[J]. 中国病毒病杂志, 2014,4(2):150-154.

[9] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学分会,病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病学杂志, 2001,19(1):57-58.

[10] 中华医学会肝病学分会,感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2005,13(12):883.

[11] 管世鹤,杨凯,陆蒙古,等. 乙型肝炎病毒及其抗原成分对干扰素信号传导途径分子和抗病毒蛋白表达的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2011,19(6):440-444.

[12] 张琴,黄涛,卓强,等. 肝纤维化中 MAPK 信号转导通路对肝星状细胞活性的影响[J]. 成都医学院学报, 2014,9(4):493-496.

[13] 谢雷. MAPK 通路调控下经 TGF-1/Smad 信号途径的肝纤维化-肝癌发病机制研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2014,10.

[14] Zhang JY,Zhang Z,Lin F,et al. Interleukin-17-producing CD4(+) T cells increase with severity of liver damage in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2010,51(1):81-91

[15] Ye Y,Xie X,Yu J,et al. Involvement of Th17 and Th1 effector responses in patients with Hepatitis B[J]. J Clin Immunol, 2010,30(4):546-555.

[16] Nagai S,Kurebayashi Y,Koyasu S. Role of PI3K/Akt and mTOR complexes in Th17 cell differentiation[J]. Ann N Y Acad Sci, 2013,1280(1):30-34.

[17] 李小亮,裴金仙,奚敏,等. 阻断 Notch1 信号通路对慢性乙肝患者外周血 Foxp3 mRNA 表达的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2011,20(1):67-70.

(收稿日期:2016-05-03 修回日期:2016-07-29)

(上接第 4526 页)

al. Digoxin and mortality in atrial fibrillation;a prospective cohort study[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2007, 63(10):959-971.

[15] Gjesdal K,Feyzi J,Olsson SB. Digitalis;a dangerous drug in atrial fibrillation? An analysis of the SPORTIF III and V data[J]. Heart, 2008,94(2):191-196.

[16] Okin PM,Hille DA,Wachtell K,et al. Digoxin use and risk of mortality in hypertensive patients with atrial fibrillation[J]. J Hypertens, 2015,33(7):1480-1486.

[17] Washam JB,Stevens SR,Lokhnygina Y,et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes:a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in[J]. Lancet, 2015, 385(9985): 2363-2370.

[18] Chao TF,Liu CJ,Chen SJ,et al. Does digoxin increase the risk of ischemic stroke and mortality in atrial fibrillation? A nationwide population-based cohort study[J]. Can J Cardiol, 2014,30(10):1190-1195.

[19] Dhaliwal AS,Bredikis A,Habib G,et al. Digoxin and clinical outcomes in systolic heart failure patients on contemporary background heart failure therapy[J]. Am J Cardiol, 2008,102(10):1356-1360.

[20] Rathore SS,Curtis JP,Wang Y,et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure[J]. JAMA, 2003,289(7):871-878.

[21] Hardman JG,Limbird LE. Gilman AG Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics[M]. 10th ed. New York:McGraw-Hill, 2001:1917-2023.

(收稿日期:2016-04-18 修回日期:2016-08-06)

• 调查报告 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.022

护理专业学生参与控烟意向及影响因素分析*

张黎¹,朱晓彬²,李军³,陈虹^{4△}

(1. 重庆医科大学护理学院基础护理教研室 400016;2. 重庆医科大学学生处第四学办 400016;
3. 重庆医科大学管委会 400016;4. 重庆医科大学附属第一医院呼吸内科 400016)

[摘要] 目的 分析护理专业学生将来从事护理工作中参与控烟的意向及影响因素。方法 采用整群抽样的方法,对重庆市主城 2 所公立医学高等学校的 5 382 名在校护理专业学生进行问卷调查。结果 护理专业学生在以后从事护理工作中,愿意主动询问患者或社区服务对象吸烟情况的为 81.3%。单因素分析结果显示:是否主动询问护理对象吸烟行为与年级、学历层次、父母吸烟情况、对控烟的态度、控烟环境的影响、参与控烟实践情况($P<0.05$)等 12 个因素有关。多因素回归分析结果显示:本科生、父母不吸烟、认为护理人员应主动提供戒烟服务、愿意参与学校组织的控烟活动、经常关注学校和新闻媒体控烟信息、最近跟他人交流过烟草的危害、曾劝过他人戒烟、在公共场所会主动劝阻他人吸烟的学生,更倾向于未来的工作中主动询问服务对象吸烟($P<0.05$)。结论 护理专业学生主动帮助服务对象戒烟的意向受多种因素影响,应开展针对性的控烟教育实践活动,培养学生参与控烟的社会责任感和实践能力。

[关键词] 护生;控烟意向;现状调查;影响因素

[中图分类号] R192.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4531-04

Intention for smoking control among nursing students and its influencing factors analysis*

Zhang Li¹, Zhu Xiaobin², Li Jun³, Chen Hong^{4△}

(1. Teaching and Researching Section of Fundamental Nursing, College of Nursing, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Fourth Office Section of Students' Affairs, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. Management Committee, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 4. Department of Respiration, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the intension of nursing students for participating in smoking control in the future nursing work and its influencing factors. **Methods** With the cluster sampling method, 5382 nursing students in two medical universities of Chongqing city were performed the questionnaire survey. **Results** The nursing students willing to initiatively inquiring the smoking status of patients or community service objects in the future nursing work accounted for 81.3%. The single factor analysis showed that whether initiatively inquiring the smoking status of nursing objects were related with 12 factors of the grade, academic degree, parental smoking, attitude to smoking control, influence of smoking control environment, practice situation participating in smoking control($P<0.05$). The multiple factors regression analysis results revealed that the responders with undergraduates, nonsmoking parents, thinking that the nursing staff should initiatively provide the smoking control service, willing to participating in the smoking control activities organized by school, usually paying close attention to the smoking control information in school and news media, recently exchanging the smoking hazard with other people, trying to persuade other people to quit smoking and initiatively dissuading other people smoking in public places tended to initiatively inquire the smoking status of service objects in the future work($P<0.05$). **Conclusion** The intention of nursing students for initiatively help the service objects to quit smoking is affected by many factors. The pertinent smoking control educational practice activities should be carried out to cultivate their social responsibility for participating smoking control and practical ability.

[Key words] nursing students; intension of smoking control; status survey; influencing factor

我国是世界上最大的烟草生产和消费国,每年有 100 万人死于烟草引起的疾病,控烟是我国目前提高健康的当务之急^[1]。医生、护士、药剂师和其他医务工作者都可以帮助人们改变吸烟行为^[2]。国内针对医生和医学生的控烟研究较多,对护理人员参与控烟的研究甚少,对护理专业学生的控烟研究更为空白。而国外研究表明:通过护理人员对患者的干预,也会起到和医生同样的效果^[3]。护理人员在促进戒烟者养成无烟生活方式中处于重要的位置。护理专业学生作为未来的医务

工作者,在校形成的控烟意识影响着将来从事护理工作中参与控烟的行为。询问患者吸烟情况是帮助患者戒烟的第一步^[4],为了了解护理专业学生未来工作中询问患者吸烟意愿及影响因素,于 2014 年 11~12 月在重庆主城区 2 所公立医学高等学校的护理专业学生中开展了控烟调查,旨在为护理专业学生开展控烟干预活动提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用整群抽样的方法,对重庆市主城区 2 所

* 基金项目:重庆市卫生计生委医学科研项目(20142020)。 作者简介:张黎(1974—),主管护师,本科,主要从事社区护理教育和社区卫生服务的研究。 △ 通讯作者, E-mail: hopehong2003@yahoo. com. cn。

公立医学高等院校全部护理专业在校 5 382 名学生进行问卷调查。

1.2 方法

1.2.1 调查方法 自制调查问卷并对问卷进行信-效度检测, 问卷信-效度良好。问卷内容包括人口学基本信息、本人、父母和好友吸烟情况,对控烟环境的感知,控烟相关知识、态度、行为。由经统一培训的调查员以班级为单位进行调查,学生独立在 15~20 min 内无记名自填问卷并当场收回。

1.2.2 判断标准 吸烟标准:自调查日 30 d 内,至少 1 d 吸过烟^[5];控烟知识评分:控烟相关知识 27 个,答对 1 个记 1 分,答错或不知道记 0 分,以中位数分为高分组和低分组。

1.3 统计学处理 对问卷进行统一编号,用 EpiData3.1 建立数据库,双人录入数据并进行核对,无误后用 SPSS19.0 软件进行统计分析。计数资料采用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用非条件 Logistic 回归分析进行多因素分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本情况 本次调查发放问卷 5 382 份,回收问卷 5 258 份,回收率 97.7%;剔除无效问卷(问卷超过 1/3 未填)合格问卷 5 210 份,合格率 99.1%。在 5 210 名学生中,女 4 920 人(94.4%),男 290 人(5.6%);年龄 17~24 岁[(19.2±1.26)岁];本科 2 026 人(38.9%),专科 2 699 人(51.8%),中职 485 人(9.3%);大一 2 193 人(42.1%),大二 1 867 人(35.8%),大三 665 人(12.8%),中职二年级 485 人(9.3%)。

2.2 护理专业学生未来从事护理工作中询问患者或社区服务对象吸烟情况 在 5 210 名被调查的学生中,表示将来会主动询问护理对象吸烟情况的 4 238 人(81.3%);不清楚的 636 人(12.2%);不询问的 336 人(6.4%)。

2.2.1 不同特征护理专业学生主动询问护理对象吸烟行为意向比较 不同学历、年级的学生将来从事护理工作时主动询问护理对象吸烟行为差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

2.2.2 护理专业学生及社会关系密切人的吸烟行为对未来主动询问护理对象吸烟行为的影响 护理专业学生帮助服务对

象控烟的意识与自己吸烟和好朋友吸烟行为无关($P>0.05$),而与父母吸烟有关($P<0.05$),见表 2。

表 1 不同特征护理专业学生未来主动询问护理对象吸烟行为比较[n(%)]

影响因素	<i>n</i>	主动询问	不清楚	不询问	χ^2	<i>P</i>
学历层次						
本科	2 026	1 670(82.4)	230(11.4)	126(6.2)	23.578	0.000
专科	2 699	2 207(81.8)	314(11.6)	178(6.6)		
中职	485	361(74.4)	92(19.0)	32(6.6)		
年级						
一年级	2 193	1 758(80.2)	282(12.9)	153(7.0)	33.780	0.000
二年级	2 352	1 886(80.2)	313(13.3)	153(6.5)		
三年级	665	594(89.3)	41(6.2)	30(4.5)		

2.2.3 控烟知识、态度、环境对护理专业学生未来主动询问护理对象吸烟行为的影响 护理专业学生未来参与控烟的意愿与对控烟的态度和是否感知到控烟信息有关,而与控烟知识得分高低没有关系,见表 3。

2.2.4 护理专业学生参与控烟实践对未来主动询问护理对象吸烟行为的影响 向身边的人交流过烟草对健康的影响,劝过他人不吸烟,看到有人在公共场所或在自己身边吸烟会主动劝阻的学生更倾向于主动询问服务对象吸烟情况;且差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.3 询问护理对象吸烟行为的多因素分析 将是否询问护理对象吸烟情况作为因变量(不知道及不询问=0,主动询问=1),以单因素分析后有统计学意义的 12 个因素作为自变量进行多因素非条件 Logistic 回归分析。结果显示,父母不吸烟、高学历、赞成护理人员应主动向患者提供戒烟服务、愿意参加控烟活动、对媒体控烟信息和学校控烟规定关注高、参与控烟社会实践多是护理专业学生未来询问护理对象吸烟行为意向的保护因素,见表 5。

表 2 护理专业学生及社会关系密切人吸烟行为与未来主动询问护理对象吸烟行为的关系[n(%)]

影响因素	<i>n</i>	主动询问	不知道	不询问	χ^2	<i>P</i>
护理专业学生自己吸烟情况*						
吸烟	222	175(78.8)	35(15.8)	12(5.4)	2.997	0.226
不吸烟	4 988	4 064(81.5)	600(12.0)	324(6.5)		
好朋友吸烟情况*						
全部都吸	23	17(73.9)	3(13.0)	3(13.0)	9.692	0.138
大部分吸	243	188(77.4)	40(16.5)	15(6.2)		
少部分吸	3 209	2 596(80.9)	406(12.7)	207(6.5)		
都不吸	1 732	1 434(82.8)	187(10.8)	111(6.4)		
父母吸烟情况*						
都不吸烟	1 952	1 618(82.9)	230(11.8)	104(5.3)	22.138	0.001
仅母亲吸烟	99	84(84.7)	11(11.1)	4(4.1)		
仅父亲吸烟	3 081	2 487(80.7)	377(12.2)	217(7.0)		
父母都吸烟	72	46(69.3)	17(23.6)	9(12.5)		

*:该项目有缺失。

表 3 控烟知识、态度和环境对护理专业学生未来询问服务对象吸烟行为的影响[*n*(%)]

影响因素	<i>n</i>	主动询问	不知道	不询问	χ^2	<i>P</i>
控烟知识得分*						
低(<17 分)	2 538	2 070(81.6)	316(12.5)	152(6.0)	1.915	0.384
高(≥17 分)	2 668	2 164(81.1)	320(12.0)	184(6.9)		
护理人员应该主动向患者提供戒烟服务*						
赞成	4 440	3 718(83.7)	473(10.7)	249(5.6)	123.965	0.000
不清楚	579	392(67.7)	129(22.3)	58(10)		
反对	187	124(66.3)	34(18.2)	29(15.5)		
吸烟后戒除的可能性*						
有	4 901	4 020(82.0)	563(11.5)	318(6.5)	43.379	0.000
不清楚	218	149(68.3)	56(25.7)	13(6.0)		
无	89	67(75.3)	17(19.1)	5(5.6)		
参与学校控烟活动意愿*						
愿意	4 306	3 625(84.2)	438(10.2)	243(5.6)	140.727	0.000
不清楚	632	424(67.1)	148(23.4)	60(9.5)		
不愿意	270	187(69.3)	50(18.5)	33(12.2)		
媒体控烟信息*						
经常看到	1 049	906(86.4)	86(8.2)	57(5.4)	39.584	0.000
有时看到	3 117	2 538(81.4)	388(12.4)	191(6.1)		
从未看到	296	229(77.4)	47(15.9)	20(6.8)		
没有注意	737	558(75.7)	112(15.2)	67(9.1)		
学校关于控烟的规定*						
不允许在校内吸烟	3 010	2 498(83.0)	328(10.9)	184(6.1)	20.618	0.002
只允许在校内某些地方吸烟	525	435(82.9)	63(12.0)	27(5.1)		
不知道学校有控烟规定	1 434	1 124(78.4)	207(14.4)	103(7.2)		
没有任何规定	236	179(75.8)	37(15.7)	20(8.5)		

* :该项目有缺失。

表 4 护理专业学生参与控烟实践对未来询问服务对象吸烟行为的影响[*n*(%)]

影响因素	<i>n</i>	主动询问	不知道	不询问	χ^2	<i>P</i>
最近 3 个月,向身边的人交流过烟草对健康的影响吗?*						
交流过	1 508	1 317(87.3)	131(8.7)	60(4.0)	50.733	0.000
没有	3 701	2 921(78.9)	505(13.6)	275(7.4)		
最近 3 个月,劝过他人不吸烟吗?*						
劝过	2 374	2 028(85.4)	216(9.1)	130(5.5)	49.631	0.000
没有	2 835	2 210(78.0)	420(14.8)	205(7.2)		
在有明显戒烟标志的公共场所见到有人吸烟,会上前劝阻吗?*						
会	1 769	1 576(89.0)	125(7.1)	69(3.9)	175.552	0.000
不清楚	808	597(73.9)	179(22.2)	32(4.0)		
不会	2 628	2 062(78.5)	332(12.6)	234(8.9)		
当陌生人在你身边吸烟时,会怎样做*						
劝他不要吸烟	660	579(87.7)	54(8.2)	27(4.1)	40.878	0.000
叫 he 到别处去吸	458	366(79.9)	69(15.1)	23(5.0)		
不管	368	269(73.1)	66(17.9)	33(9.0)		
躲开他们	3 701	3 005(81.2)	446(12.1)	250(6.8)		
也吸	20	17(85.0)	1(5.0)	2(10.0)		

* :该项目有缺失。

表 5 护理专业学生未来询问护理对象吸烟行为意愿 Logistic 回归分析结果

调查因素	β	S. E	Wald	P	Exp(B)	95%CI
学历	-0.127	0.062	4.250	0.039	0.880	0.780~0.994
年级	0.243	0.058	17.363	0.000	1.275	1.137~1.429
父母吸烟情况	-0.085	0.038	4.963	0.026	0.918	0.852~0.990
护理人员应该主动提供戒烟服务	-0.228	0.034	45.028	0.000	0.796	0.745~0.851
参与学校控烟活动意愿	-0.204	0.031	42.753	0.000	0.815	0.767~0.867
学校关于控烟的规定	-0.123	0.037	10.972	0.001	0.884	0.822~0.951
媒体控烟烟信息	-0.124	0.040	9.393	0.002	0.884	0.816~0.956
向身边的人交流过烟草对健康的影响	-0.297	0.098	9.141	0.002	0.743	0.613~0.901
是否劝过他人不吸烟	-0.305	0.083	13.416	0.000	0.737	0.626~0.868
在有明显戒烟标志的公共场所见到有人吸烟,会上前劝阻吗?	-0.132	0.023	33.592	0.000	0.876	0.838~0.916

3 讨 论

参与控烟是医务人员的职责,控烟教育的缺乏使医务人员在医疗服务中主动提供戒烟的意识和能力欠缺^[6-7]。行为改变理论认为:行为产生与相关的意识、情感、知识、责任有关,意识是行为产生的必要条件。本次调查显示:有 81.3% 护理专业学生表示未来医务工作中会主动询问患者吸烟行为;说明护理专业学生有较好的主动参与控烟的服务意识。在学校形成的健康意识会对今后开展健康服务产生影响。2012 年重庆市渝中区三甲医院医务人员在诊疗患者时主动询问患者的吸烟情况为 58.1%^[7]。同期重庆呼吸科医生在医院内公共区域主动劝阻吸烟行为 83.6%,其中 53.9% 劝阻的原因为服从医院规定这种被动的状态^[8]。在进一步改善医疗服务,创造无烟就诊环境,提倡优质医疗服务的今天,培养学生主动为护理对象提供控烟服务的意识,增强控烟能力,对学生将来主动参与控烟会起到积极的作用。

本次研究显示,将来是否主动询问患者吸烟情况与学历有关。本科生表示将来主动询问患者吸烟情况高于其他特征学生,说明加强学历教育对控烟会起到积极的推动作用^[9]。人的社会化过程涉及一系列个体、群体和结构,主要包括家庭、学校、同龄人和大众媒体等^[10]。护理专业学生将来是否主动询问护理对象吸烟情况受父母吸烟行为影响,说明无烟家庭环境对学生控烟意识产生积极的影响;与好朋友吸烟情况无关,表明同龄群体吸烟行为对控烟意识没有关系,这与陈红等^[11]在大学生中的研究一致。与自己的吸烟行为无关,这与韩海燕等^[12]在社区全科医生中的研究一致。但本次研究发现护理专业学生将来主动询问护理对象吸烟情况与控烟相关知识知晓程度无关,分析原因可能是调查的两所学校缺乏对护理专业学生开展针对性的控烟知识教育,导致学生控烟知识较欠缺。学生将来是否主动询问护理对象吸烟情况与参与控烟的态度和在校期间是否参与了控烟实践活动有关。参与控烟的实践会促进控烟知识和技能的提高,促进良好的控烟意识的形成。因此,在校期间加强学生控烟责任感教育,开展形式多样的控烟教育实践活动,提高学生控烟实践能力,对增强护理专业学生将来在工作中积极主动为服务对象提供戒烟服务意识有积极作用。控烟社会环境影响着学生参与控烟的意识,对学校控烟规定了解多、对新闻媒体控烟环境的感知度高的学生更倾向于未来主动参与控烟,在全球控烟的形式下,应充分利用媒体控

烟的作用,营造良好的社会控烟氛围,形成积极向上的全民控烟社会风尚。

参考文献

[1] 杨功焕,胡鞍钢. 控烟与中国未来:中外专家中国烟草使用与烟草控制联合评估报告[M]. 北京:经济日报出版社,2011:46.

[2] 文翰. 新的调查显示卫生专业学生缺乏烟草戒断技术培训[J]. 国外医学情报,2005,26(7):3-4.

[3] Wallance Bell. Hospital implementation no-smoking intervention bass[J]. Prof Nurse. 2003,19(3):145-148.

[4] 张黎,程淑群,唐翠萍,等. 重庆市某区三甲医院医生控烟情况调查[J]. 现代预防医学,2013,40(23):4351-4352.

[5] Freda P, Caryn L, Vyga GK, et al. Cigarette smoking practices among American college student;review and future directions[J]. J Am Coll Health,2004,52(5):203-210.

[6] 李玉荣,邓韶英,马远珠,等. 珠海市医疗机构工作人员控烟知识、态度、行为现状调查[J]. 中国社会医学杂志,2012,29(1):34-36.

[7] 张黎,李军,唐翠萍,等. 重庆市渝中区三甲医院医务人员控烟知识、态度、行为调查[J]. 中国卫生事业管理,2013,30(7):553-556.

[8] 彭单伊,周俊豪,陈虹,等. 重庆市呼吸专业医生吸烟状况及控烟知行调查[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):553-556.

[9] 张黎,朱小兵,李军,等. 护理专业学生吸烟现状及影响因素分析[J]. 中国公共卫生,2015,31(6):730-733.

[10] 郑杭生. 社会学概论新修[M]. 北京:中国人民大学出版社,2009:113.

[11] 陈红,杨艳. 大学生控烟意识及其影响因素[J]. 保健医学研究与实践,2013,10(4):58-62.

[12] 韩海燕,刘瑶,傅士杰,等. 上海市社区全科医生控烟服务态度及其影响因素研究[J]. 中国全科医学,2014,17(11):1230-1234.

• 调查报告 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.023

袭医事件特征与诱因研究——基于网络新媒体中 132 起热点事件的分析*

段桂敏¹,余伟萍²,李家伟^{1△}

(1. 成都中医药大学管理学院,成都 611137;2. 四川大学商学院,成都 610064)

[摘要] **目的** 对热点袭医事件的特征与诱因进行分析,为医院及卫生管理部门提出对策建议。**方法** 以 2011 年 1 月至 2015 年 11 月网络新媒体中引发热议的 132 起袭医事件为研究对象,运用内容分析法和描述性统计方法进行分析。**结果** 三甲医院成为袭医事件发生的重灾区;急诊科、住院部、耳鼻喉科、儿科成为袭医事件高发区;医护人员成为袭击的主要对象;袭医事件诱因复杂,包括诊疗效果、医患沟通、医疗费用、响应速度、隐私保护和患者自身问题,诊疗效果未达预期成主因。**结论** 建立风险预警机制;加强医患双向沟通;规范网络媒体报道;引导患者依法就医;回归公立医院公益性。

[关键词] 医患矛盾;特征;诱因;袭医事件

[中图分类号] R197.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)32-4535-04

Research of characteristics and inducements of violent events to medical workers——based on 132 hot events in internet new media*

Duan Guimin¹,Yu Weiping²,Li Jiawei^{1△}

(1. School of Management, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 611137, China;

2. School of Business, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610064, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the characteristics and inducements of violent events to medical workers to provide the countermeasures and suggestions for hospitals and health management departments. **Methods** One hundred and thirty-two hot events of violence to medical workers triggering heated debate in network new media during 2011—2015 served as the research objects and analyzed by using the content analysis method and descriptive statistics method. **Results** The tertiary hospitals became a major disaster area of violence to medical workers; the emergency department, inpatient department, otolaryngology department and pediatric department became the high incidence areas of violence events to medical workers; the medical workers became the main objects of violent attack; the inducements were complex, including the diagnosis and treatment effect, doctor-patient communication, medical expenses, response speed, privacy protection and the patient's own problems; the main cause was that the diagnosis and treatment effect did not meet the expectation. **Conclusion** It is suggested that the risk warning mechanism should be established; the doctor-patient two-way communication should be strengthened; the network media report should be standardized; the patients should see the doctor in accordance with the law; the public welfare of public hospital should be returned.

[Key words] doctor-patient contradiction; characteristics; inducement; violent event to medical workers

近年来,医患矛盾突出,医患关系日趋紧张^[1]。2014 年全国发生医疗纠纷 11.5 万起(人民日报),虽较 2013 年有所缓解,但医患关系依然严峻,袭医事件频出,轻则辱骂,重则致残致死。据中国医院协会发布的数据表明,73.33%的三甲医院发生过暴力伤医事件,59.63%的医院院长曾经受到过围攻威胁。近年来,以数字技术为基础、以互联网为载体进行信息传播的网络新媒体兴起,其交互性、即时性、开放性、社群化等特征,使之成为医患矛盾事件传播扩散、迅速发酵、演化为舆论热点的重要推手,亦为医患矛盾热点事件研究提供了肥沃土壤。本研究以 2011 年 1 月至 2015 年 11 月间网络新媒体中引发热议的 132 起袭医事件为研究对象,运用内容分析法,对热点袭医事件的特征与诱因进行探讨,从而为医院及卫生管理部门防范袭医事件发生、改善医患关系提供依据。本研究中的袭医事件是指患方在医患关系存续期间或就医过程中对医疗机构工作人员的直接暴力行为,并导致医疗机构工作人员身体伤害的事件^[2]。其中,“医”是指医疗结构的工作人员,包括医生、护士、领导、管理人员、保安、工勤人员等;“患”是指患者,患者家

属、朋友或其他陪同人员。恶性袭医事件,是指患方的暴力行为,导致医疗机构服务人员重伤、致残甚至致死的事件。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究通过互联网收集资料。运用百度搜索引擎工具,以“伤医”“杀医”“袭医”“砍医”“殴打医生”为关键词进行搜索,对于 2011 年 1 月至 2015 年 11 月发生的事件进行检索,收集目标事件发生过程及后续处理的完整数据。

1.2 方法 根据袭医事件的界定,以及引起的舆论关注度,剔除与本研究无关的数据、舆论关注低、报道不完整以及报道有偏颇的事件。根据相关报道明确袭医事件发生的时间、医疗机构、科室、伤亡人数与类别,通过网络进一步检索补充事发医院的等级。运用内容分析法对袭医事件诱因进行分析。本研究共搜集 132 起网络热点袭医事件。

2 结果

2.1 热点袭医事件时间分布及伤亡人数分析 自 2011 年 1 月至 2015 年 11 月,网络曝光并引起舆论关注的袭医事件多达 132 起,并呈现出先抑后扬的态势。其中,2011 年为 20 起,

* 基金项目:国家社会科学基金青年项目(15CGL070);教育部人文社科规划项目青年基金(14YJC630028);四川大学中央高校基本科研业务费研究专项(哲学社会科学)项目-学科前沿与交叉创新研究重点项目(skqy201208)。 作者简介:段桂敏(1980—),副教授,博士,主要从事医院管理方向的研究。 △ 通讯作者,E-mail:zydljw@163.com。

2012 年为 13 起,2013 年为 21 起,2014 年为 35 起,2015 年 1 月至 11 月多达 43 起。在 132 起袭医事件中医院受伤人数高达 206 人,死亡人数为 11 人,对医务人员造成严重伤害或致残致死的恶性事件多达 66 起,占比为 50%。受伤主体中,医生共 116 人,占总体的 56.31%;护士 64,占总体的 31.07%。此外,医院领导、管理人员以及安保人员也不同程度受伤。热点袭医事件中,死亡人数为 11 人,其中医生 9 人,护士 1 人,医院副院长 1 人。伤亡的医生中,多数是业务骨干,包括主任医生、副主任医师。热点袭医事件时间分布与伤亡人数分析见表 1。

表 1 热点袭医事件时间分布与伤亡人数分析(n)										
时间 (年)	袭医 事件数量	受伤人数				死亡人数				恶性 事件
		医生	护士	其他	合计	医生	护士	其他	合计	
2011	20	26	5	3	34	2	0	1	3	7
2012	13	13	7	8	28	3	1	0	4	9
2013	21	17	15	7	39	1	0	0	1	9
2014	35	26	21	8	55	2	0	0	2	11
2015	43	34	16	0	50	1	0	0	1	30
合计	132	116	64	26	206	9	1	1	11	66

表 2 事发公立医院等级					
医院等级	甲等(n)	乙等(n)	丙等(n)	合计(n)	比例(%)
三级	74	7	2	83	66.94
二级	25	10	2	37	29.84
一级	2	2	0	4	3.22

2.2 袭医事件事发医疗机构类型及科室分析 在热点袭医事件中,有 124 起发生于公立医院,6 起发生于民营医院,2 起发生于急救中心。在事发公立医院中,三级医院有 83 家(66.94%),其中三甲医院有 74 家(89.16%);二级医院 37 家(29.84%);一级医院 4 家(3.22%),见表 2。袭医事件事发科室主要集中于急诊科、住院部、耳鼻喉科、儿科、放射科、妇产科和骨科。其中,急诊科的事发率最高,为 35 起,占总体的 26.5%;住院部的事发率次之,为 21 起,占总体的 15.9%;耳鼻喉科为 8 起,占总体的 6.1%;儿科、放射科和骨科的事发率相当。恶性事件的高发科室主要集中于急诊科、住院部和耳鼻喉科,分别占总体的 18.28%、10.61%、10.61%,合计接近恶

性事件总体的 40%。从导致死亡的袭医事件看,耳鼻喉科和呼吸科的事发率最高,合计达到总体的 36.4%,见图 1。

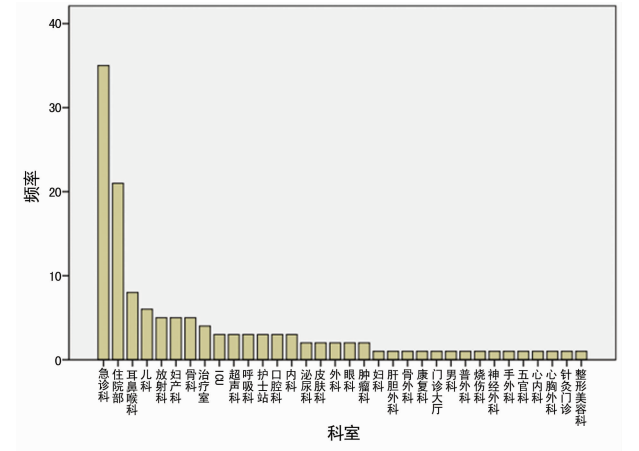


图 1 袭医事件事发科室

2.3 袭医事件诱因分析

2.3.1 袭医事件直接诱因 通过对袭医事件网络新闻内容进行结构内容分析,将袭医事件直接诱因归纳为诊疗效果、医患沟通、响应速度、医疗费用、隐私保护、患者或家属自身问题等 6 个方面。患者或家属对诊疗效果不满是袭医事件的主要诱因,占总体的 42.4%,包括患者或家属对诊疗效果或手术效果不满意(21.9%),患者在抢救或救治无效而死亡(18.2%),以及是患者或家属对护士的技术水平不满意(2.3%)3 个方面。

医患沟通问题是诱发袭医事件发生的次级原因,占总体的 30.3%,主要包括患者或家属对医院正常工作不理解(12.9%)、医患沟通中双方态度问题(9.8%)以及患者或家属对治疗方案存在误解或不满(7.6%)。患者或家属自身问题是诱发袭医事件的第 3 大原因,包括患者或家属醉酒(6.8%)、患者或家属自身情绪或精神健康问题(6.8%)以及无任何原因而袭医(3.8%)。

响应速度、医疗费用和隐私保护问题引发的袭医事件相对较少,分别占总体的 6.8%、1.6%、1.5%。响应速度问题主要包括患者对医务人员的响应速度不满(5.35),以及对就医等待时间不满(1.5%)。医疗费用问题,主要表现为患者或家属认为医疗费用过高、或收费不合理导致欠费而激发医患矛盾。隐私保护问题主要表现为患者或家属因对病房安排中男女共住、或男医生对女患者进行诊疗不满而引发医患冲突。见表 3。

表 3 袭医事件直接诱因分析[n(%)]

一级诱因	二级诱因	频次	合计
诊疗效果	患者或家属对治疗效果不满意	29(21.9)	56(42.4)
	患者死亡	24(18.2)	
	对护士技术水平不满意	3(2.3)	
医患沟通	患者或家属对医院正常工作不理解	17(12.9)	40(30.3)
	医患沟通过程中双方态度问题	13(9.8)	
	患者或家属对治疗方案存在误解或不满	10(7.6)	
响应速度	患者或家属对医务人员响应速度不满意	7(5.3)	9(6.8)
	患者或家属对等待时间不满意	2(1.5)	
医疗费用	患者或家属对医疗费用不满意	2(1.6)	2(1.6)

续表 3 袭医事件直接诱因分析[n(%)]

一级诱因	二级诱因	频次	合计
隐私保护	患者或家属感觉隐私收到侵犯	2(1.5)	2(1.5)
患者或家属自身问题	患者或家属醉酒	9(6.8)	23(17.4)
	患者或家属自身问题(情绪、抑郁)	9(6.8)	
	无外显原因	5(3.8)	

2.3.2 恶性袭医事件诱因分析 诊疗效果问题和医患沟通问题是引发恶性袭医事件的主要诱因。在 66 起恶性袭医事件中,由诊疗效果引发的袭医事件为 34 起,占总体的 51.5%,由医患沟通引发的袭医事件为 18 起,占总体的 27.3%。在 66 起恶性事件中,有 16.7%的事件存在医患纠纷,并且事发前解决方案未达成一致。在发生医务人员死亡的事件中,72.8%的事件与诊疗效果有关。而其中 72.7%的事件前期并不存在医患纠纷。

3 讨 论

3.1 研究结论

3.1.1 三甲医院成为袭医事件发生的重灾区 本研究结果表明三级医院成为网络热点袭医事件发生的重灾区,占总体的 66.94%,与已往研究所得结论基本吻合^[3]。而三甲医院占据了其中的 89.2%,成为雷区。三甲医院在医疗服务中扮演着重要角色,承担着全社会大部分危重病、疑难病的诊疗和科研工作。由于患者医学知识的局限性、医患之间信息不对称,导致患者过高期望的形成。由于医学的局限性,重大疾病、疑难杂症的诊疗效果往往达不到患者期望的水平,引发患者不满,从而提高了三甲医院医生遭遇患者袭击的风险。当病情恶化或死亡时,患方在精神上和经济上将承受巨大压力,会因“人财两空”而迁怒于医方^[4]。因此,三甲医院应加强医患沟通,在治愈疾病的同时,重视对患者的人文关怀以及疾病知识的传播,使患者形成合理的期望。

3.1.2 急诊科、住院部、耳鼻喉科、儿科成为袭医事件高发区 本研究显示,无论从袭医事件总体看,还是从恶性袭医事件看,急诊科均成为袭医事件雷区,其次是住院部。医院急诊科作为具有特殊性质的部门,接收的患者数量多,且病情危急,患者家属对诊治时间及质量均要求较高,容易导致护患纠纷出现,给医院造成消极影响^[5],因此,急诊科袭医事件的发生风险高于其他科室。住院部接收的多数是危重患者,与医生接触的时间最长,一旦病情恶化、抢救无效,将给患者家属带来经济和心理的双重打击,且将负面情绪迁移至医务人员,从而导致袭医事件的发生。耳鼻喉科和儿科的袭医事件发生率相当,仅次于住院部。而从致死袭医事件看,耳鼻喉科和呼吸科的风险最高。

3.1.3 医护人员成为袭击的主要对象 在伤亡人员中,医护人员的占比最大,高达 87.6%。究其原因,是因为患者与医务人员的接触点最多。医生是患者疾病诊断与治疗的决策者,而护士是决策的具体执行者,一旦患者认为医疗效果不满意,矛头会首先指向决策的医生和执行决策的护士,因此,医护人员成为患者袭击的主要对象。而在伤亡的医务人员中,医生又占多数,其中多数伤亡人员为主任医生、副主任医师或科室骨干。袭医事件的频繁曝光,不但使得医生战战兢兢,失去了职业安

全感,增加了离职意向,并且对子女的从医意愿进行了负向干预。

3.1.4 袭医事件诱因复杂,诊疗效果未达预期成主因 本研究结果显示,患者对诊疗效果的不满意依然是袭医事件的关键诱因,包括患者对治疗效果不满意、患者死亡和患者对医护人员的技术水平不满意。医患沟通不畅是引发袭医事件的另一重要原因。患者对医护人员响应速度、医疗费用不满亦易引发袭医事件发生。除此之外,已有研究尚未提及的隐私保护问题,即当患者或家属感觉隐私受到侵犯时,也可能就恼怒发泄至医务人员。患者个人原因引发的袭医事件高于其对医护人员响应速度、医疗费用及隐私保护不满引发的事件,包括患者或家属将疾病本身而产生的抑郁、不满情绪而迁移至医务人员,以及患者或家属在醉酒的情况下对医务人员进行袭击。还有部分患者,没有任何动机,却袭击医务人员。

3.2 管理建议

3.2.1 建立风险预警机制 医院应建立包括风险要素识别-应急预案启动-风险应对三大体系的风险预警机制。风险识别要素包括患者要素和医院要素。重点关注的患者要素包括治疗效果不好、因病致贫、前期存在纠纷的患者以及死亡患者的家属。当患者或家属出现情绪波动时,医生乃至医院应加强医患沟通,并加强其所涉及医生和科室的安保工作。由于三甲医院具有较高的风险,而急诊科、住院部、ICU、耳鼻喉科、儿科是袭医事件的高发区,因此应加强对三甲医院以及相关科室的安保措施,包括警务常驻医院、加强医院病区 and 科室监控及加强安保巡逻。医院根据风险要素的综合评级,做好应急预案,并根据医生的及时反馈,确定启动何种等级预案。建议医院配备应急报警设备,当出现紧急情况时,医生能及时、方便的按动按钮,通知安保和实现报警。风险发生后,医院应及时发布事件舆情和相应的应对措施,避免网络谣言的产生。

3.2.2 加强医患双向沟通 医患沟通问题是导致袭医事件产生的第二大主要原因。(1)医患沟通不畅,导致患者对治疗效果形成过高期望,而期望一旦未能得到满足,将降低患者对医疗服务感知价值的评价,并提升患者对医疗服务感知成本的评价,导致患者的不满程度迅速上升,并将极端负面情绪迁移至医生。(2)医患沟通不畅导致患者对治疗方案产生误解,对医生态度进行自利归因。(3)医患沟通不畅亦将降低患者对医务人员服务态度的评价,激发负面情绪产生。

因此,医院在重视医生专业技术水平的同时,应加强医务人员沟通技巧的培训,以提升医务人员沟通能力,使患者与医生之家形成有温度的沟通。此外,医院层面应加强与患者之家的沟通,如通过医院宣传资料,官方微信、微博等途径,向患者科普疾病相关知识,促使患者对疾病及治疗效果形成正确的认知和合理的期望。

3.2.3 规范网络媒体报道 以政府为主导的传统媒体时代已结束,而以自媒体为主导的网络新媒体时代已经成为主导。媒体作为舆论先锋,推动医疗纠纷与医患冲突成为时下社会热点,而扭曲的报道往往将医生妖魔化,医生被动接受大众指责,患者对医生失去信任甚至在医疗活动中带有敌意心理^[6]。网络围观使得医院袭医事件陷入“剧院效应”中,网络意见领袖习惯性将伤医事件的动机指向与民众生活戚戚相关的看病贵、看病难等现实生活问题,引发集体共感^[7],加重对医生的不信任。因此,媒体进行医患矛盾事件报道时,应秉承客观、专业、负责的原则,减少对医患冲突的渲染性报道,防止由于“破窗效应”导致更多人模仿。新闻管理部门应建立“黑名单”制度和追责制度,对于违反原则的记者和所在单位进行追责。

3.2.4 引导患者依法就医 患者及家属法律意识淡漠、医疗纠纷处理机制不健全助推了袭医事件的发生。《关于依法惩处涉医违法犯罪维护正常医疗秩序的意见(2014)》明确提出了对涉医违法犯罪行为,要依法严肃追求、坚决打击,并提出积极预防和妥善处理医疗纠纷。2015 年 8 月 29 日,十二届全国人大常委会第十六次会议通过的刑法修正案(九)首次将破坏医疗秩序行为纳入聚众扰乱社会秩序罪,也意味着“医闹”正式入刑。因此各地卫生管理部门应加强在公共媒体、城乡社区、企事业单位和各级学校等场所,广泛开展以“理性就医、合理用药”为主题的宣传活动,实现重点人群全覆盖^[8]。主流媒体加大对优秀医务工作者的宣传力度,提高对医疗保障政策、就医流程等常识的知晓度,帮助患者形成合理预期。进一步打击违法药品广告。

3.2.5 回归公立医院公益性 从分析数据来看,引发袭医事件的最主要原因并不是医疗费用,而是诊疗效果。但医疗费用问题是引发袭医事件的间接诱因。对诊疗效果不满意的患者往往会将已支付的治疗成本和产生的治疗效果进行比较。医

疗费用越高,患者对诊疗效果的期望越高。而当诊疗效果达不到预期时,患者的不满情绪迅速爆发。因此,要减少医患矛盾、遏制袭医事件,关键是让公立医院回归公益性。政府要承担更多的投入责任,将公立医院补偿由服务收费、药品加成收入和财政补助三个渠道改为服务收费和财政补助两个渠道。政府的核心职能是对医院投入与公益性绩效的考核。

参考文献

[1] 陈捷,冯春苗,邹志强,等. 伤医事件与北京市中医实习医生职业倾向的研究[J]. 医学与哲学(A),2015,6(6):61-64.

[2] 陈立富. 网络中 135 起伤医事件分布特征分析[J]. 中华医院管理杂志,2015,31(5):373-376.

[3] 张广有. 中国医院协会:医院暴力伤医事件年均 27 次[J]. 中华医学信息导报,2013,28(16):6.

[4] 李则. 温岭伤医:一场失效的备战[J]. 中国医院院长,2013,22(11):32-34.

[5] 李淑英. 急诊科常见护理纠纷原因及防范对策[J]. 中国医药指南,2013,11(18):756-757.

[6] 成晓娇,杨小丽,孙亚梅,等. 基于“温岭杀医案”的医患关系暴力倾向现象多维探析[J]. 中国全科医学,2014(19):2273-2276.

[7] 李敏. 恶性袭医事件中医院公共危机管理的新思考——以 2012 年连续发生的袭医事件为例[J]. 理论月刊,2013(8):108-112.

[8] 李玲,江宇. 如何解决暴力伤医问题[J]. 决策探索,2014(9):55-57.

(收稿日期:2016-04-13 修回日期:2016-08-01)

《重庆医学》杂志对运用统计学方法的有关要求

1. 统计学符号:按 GB 3358—1982《统计学名词及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体。
2. 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。
3. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的计量资料,用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表达呈偏态分布的计量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要清楚区分百分率和百分比。
4. 统计学分析方法的选择:对于计量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于计数资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散点图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对于具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。
5. 统计结果的解释和表达:应写明采用统计学方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体质(如: $t=3.45, \chi^2=4.68, F=6.79$ 等);在用不等式表示 P 值的情况下,一般情况下选用 $P>0.05, P<0.05$ 和 $P<0.01$ 3 种表达方式,无须再细分为 $P<0.001$ 或 $P<0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率)时,再给出显著性检验结果的同时,应再给出 95% 可信区间(CI)。

• 调查报告 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.024

延边地区学龄儿童“膳食营养讲堂”干预效果评价*

张海莲¹,李春玉¹,金锦珍¹,申香丹¹,李香玉²

(1. 延边大学护理学院,吉林延吉 133002;2. 延边大学附属医院护理部,吉林延吉 133002)

[摘要] **目的** 针对延边地区学龄儿童实施膳食营养讲堂,分析干预对学龄儿童营养知识、与膳食行为的影响。**方法** 以分层整群抽样方法选定延边地区两个县的各1所小学4年级的学生,随机分为干预组和对照组,对照组发放营养教材,干预组在对照组的基础上实施为期1个月的膳食营养讲堂干预,干预前、后使用自行设计问卷进行调查并收集资料。**结果** 干预组的营养知识($t=4.37, P<0.05$)和膳食行为($t=2.27, P<0.05$)在实施膳食营养干预后比对照组均有明显增加。膳食营养干预后,干预组每日摄入奶制品的人数显著多于对照组($\chi^2=7.07, P<0.05$)。**结论** 膳食营养讲堂干预有效提高了学龄儿童的营养知识和膳食行为。

[关键词] 儿童;营养;干预;延边
[中图分类号] R473.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4539-03

Evaluation on intervention effect of dietary nutrition lecture room among school age children in Yanbian area*

Zhang Hailian¹, Li Chunyu¹, Jin Jinzhen¹, Shen Xiangdan¹, Li Xiangyu²

(1. Nursing College, Yanbian University, Yanji, Jilin 133002, China; 2. Department of Nursing, Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji, Jilin 133002, China)

[Abstract] **Objective** To implement the dietary nutrition lecture room among school age children in Yanbian area and to analyze the influence of the intervention on nutrition knowledge and dietary behaviors in school age children. **Methods** The pupils of the grade 4 were selected from each one primary school of 2 counties of Yanbian area by the stratified cluster sampling method and randomly divided into the intervention group and control group. Pupils in control group were distributed nutritional materials. On this basis, the intervention group was implemented the 1-month dietary nutrition intervention. The survey was performed before and after intervention by using the self-designed questionnaire. **Results** The nutritional knowledge and dietary behaviors after implementing the dietary nutrition intervention in the intervention group were significantly improved compared with the control group ($t=4.37, t=2.27, P<0.05$). The number of students with daily dairy products uptake after dietary nutrition intervention in the intervention group was significantly improved compared with the control group ($\chi^2=7.07, P=0.009$). **Conclusion** The intervention of dietary nutrition lecture room can effectively improve the nutrition knowledge and dietary behavior in school-age children.

[Key words] child; nutrition; intervention; Yanbian

儿童的营养和健康状况将直接关系到国家未来人口素质、经济社会发展进程和国际竞争实力。但目前,我国儿童的营养和健康状况存在诸多问题,如儿童、青少年超体质量率和肥胖率显著增加,以及消瘦、贫血、贫困地区农村儿童营养不良等问题日益突出^[1]。因此,为了增强儿童营养和健康状况,全面开展营养改善措施迫在眉睫。本研究通过实施吉林省延边地区贫困地区学龄儿童膳食营养干预并分析干预效果,旨在制订有效的儿童膳食营养干预模式和促进儿童的健康发展提供参考性依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象选定吉林省延边地区汪清县和安图县的教育层次和教育背景相似的各1所小学校,并采用整群抽样和随机方法设定汪清县小学校4年级的学生为膳食营养干预组及安图县小学校4年级学生为对照组。基于Gpower3.1软件,选择采用重复测量方法分析方法,并设效应 f 为0.25,显著性 α 为0.05,检验效能 $\text{power}(1-\beta)$ 为0.8计算得出需要样本量共为158名,并考虑20%的脱落率计算所需样本量为190

名,而本研究对象总数为233名,充分满足本研究的样本量需求。本研究中,干预前、后干预组和对照组的调查样本均无改变,脱落率为0%。

1.2 方法

1.2.1 干预内容与方法 “膳食营养讲堂”干预主要包括均衡饮食方法与健康膳食行为、营养素种类与功能、不良膳食行为与疾病(贫血、肥胖、腹泻及食物中毒等)、食品安全常识(确认食品有效期、正确保管食品、选择健康零食等)及健康卫生习惯(洗手、刷牙)等。为加强学龄儿童对营养知识与技能的掌握,研究团队自编了营养教材并发放给每个学龄儿童。考虑研究的伦理性原则,针对未实施干预的对照组发放了研究团队自编的营养教材。膳食营养干预以知信行模式为理论框架,由接受过专门培训的研究人员进行每次40 min(以学校课时为标准),每周1次,共1个月的膳食营养干预。干预方法采用多媒体教学和有奖竞猜、游戏等多种互动式教学手段,通过语言教育和同伴教育相结合的形式,提高学龄儿童对膳食营养干预的兴趣和积极性。另外,采用“食品自行车”模型实施食品营养素

* 基金项目:吉林省教育厅社会科学研究项目(201511)。 作者简介:张海莲(1984—),讲师,博士,主要从事社区健康管理、护理教育的研究。

抢答和贴纸游戏等互动环节,提高了学龄儿童对营养素的认知和理解。对积极参与和正确回答的学生进行称赞和赠送小礼品等策略,增加课堂的活跃气氛,以达到促进学龄儿童对营养知识和技能相关自信心的目的。

1.2.2 研究工具 为了评价干预效果,针对学龄儿童的营养知识、自我效能及膳食行为进行了干预前后的调查和比较。研究工具由美国霍普金斯大学的 Miyong Kim 开发,研究者参考国内外文献和通过 3 位专家的咨询反复修改和完善了问卷内容,并实施了预调查核实问卷的效度和信度。研究工具包括以下方面。(1)基本信息表:包括性别、年龄、身高、体质量、居住状况等;(2)营养知识:包括营养素相关知识 5 条目、健康食品相关知识 5 条目、食品对机体的影响 5 条目等 3 个维度,共 15 个条目,答对得 1 分,答错得 0 分,总分为 15 分,计算得出总分越高表示营养相关知识的掌握程度越好。此问卷的信度 Cronbach's α 为 0.712。(3)膳食行为:包括按时吃饭、每天吃早饭、按时及定量吃饭、暴食情况等饮食行为 9 条目,总分为 26 分,计算得总分越高表示膳食行为实施情况越好。此问卷的信度 Cronbach's α 为 0.723。(4)食品摄入频率:包括蔬菜、水果、肉类、蛋类、奶制品、豆制品、油脂类、零食等 7 种食品群,让学生回顾过去 1 个月内每周摄入的频率,评分等级为“没吃”“1 d”“2 d”“3 d”“4 d”“5 d”“6 d”及“每天”。

1.2.3 资料收集方法 研究者事前得到研究对象学校领导及当地教育部门的审议和支持,并经过班主任和学生父母的同意及配合下开展了干预和调查。在班主任的协助下,安排 2 名调查员实施问卷填写方法的指导和问卷的调查。收集资料共进行 2 次,包括干预前基线调查和干预 2 个月后效果评价调查。针对调查员实施了统一培训,要求明确研究目的、掌握问卷内容与调查技巧、了解调查现场的常见问题,并强调当场检查问卷有无遗漏并收回。收集资料时间于 2013 年 10~12 月。

1.3 统计学处理 资料分析采用 SPSS19.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用率表示,采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究对象的人口学特征 研究对象的平均年龄为 (9.06 ± 0.60) 岁,男 53.6%,女 46.4%,体质量指数(BMI)属于正常范围占 68.7%。干预组和对照组在性别、与父母居住情况、居住环境、独自吃饭频率、BMI 上差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 膳食营养干预对研究对象营养知识的影响 结果显示,干预前干预组和对照组的营养知识水平各为 (9.39 ± 1.81) 分

和 (9.09 ± 1.93) 分,膳食行为为 (21.79 ± 2.31) 分和 (22.23 ± 2.17) 分,两组无明显的差异,具有可比性。膳食营养干预后,干预组的营养知识比对照组有明显增加($t=4.37, P<0.01$),尤其是营养素相关知识($t=2.80, P<0.01$)和食品对机体的影响相关知识($t=5.36, P<0.01$)。在实施膳食营养干预后,干预组的膳食行为与对照组相比有显著增加($t=2.27, P=0.024$),见表 2。

2.3 膳食营养干预对研究对象的食物摄入的影响 结果显示,干预前两组在每天吃蔬菜类($\chi^2=5.96, P=0.016$)、豆制品($\chi^2=6.32, P=0.017$)中有明显的差异,即干预组每日摄入蔬菜和豆制品的人数相对比对照组少。膳食营养干预后,干预组的每天摄入蔬菜、豆制品的人数有所增加,尤其是干预组每天摄入奶制品的人数明显高于对照组($\chi^2=7.07, P=0.009$),见表 3。

表 1 研究对象的人口学特征[n(%)]					
项目	总体 (n=233)	干预组 (n=123)	对照组 (n=110)	χ^2	P
性别					
男	125(53.6)	61(49.6)	64(58.2)		0.236*
女	108(46.4)	62(50.4)	46(41.8)		
与父母居住情况					
与父母一起	164(70.4)	84(68.3)	80(72.7)	0.94	0.626
与父母一方	42(18.0)	25(20.3)	17(15.5)		
与其他人	27(11.6)	14(11.4)	13(11.8)		
居住环境					
自己家	217(93.1)	111(90.2)	106(96.4)		0.325*
其他	16(6.9)	12(9.8)	4(3.6)		
独自吃饭频率					
0~1 次/周	183(78.5)	91(74.0)	92(83.6)		0.171*
2 次以上/周	50(21.5)	32(26.0)	18(16.4)		
BMI					
偏轻	9(3.9)	6(4.9)	3(2.7)	2.51	0.474
正常	160(68.7)	80(65.0)	80(72.7)		
超体质量	27(11.6)	14(11.4)	13(11.8)		
肥胖	37(15.9)	23(18.7)	14(12.7)		

* :Fisher 精确检验,无 χ^2 值。

表 2 膳食营养干预对研究对象的营养知识与膳食行为的影响($\bar{x}\pm s$)

项目	干预前		χ^2	P	干预后		χ^2	P
	干预组(n=123)	对照组(n=110)			干预组(n=123)	对照组(n=110)		
营养知识	9.39±1.81	9.09±1.93	1.22	0.224	10.81±1.94	9.71±1.92	4.37	<0.01
营养素	3.30±1.01	3.20±1.13	0.72	0.473	3.85±1.16	3.44±1.11	2.80	0.006
健康食品	2.80±1.12	2.91±0.97	0.75	0.450	3.05±1.05	3.03±1.08	0.15	0.878
食品对机体的影响	3.08±1.14	2.98±0.96	0.70	0.429	3.91±0.90	3.25±1.00	5.36	<0.01
膳食行为	21.79±2.31	22.23±2.17	1.49	0.138	22.32±2.60	21.58±2.33	2.27	0.024

表 3 膳食营养干预对研究对象的食物摄入的影响[n(%)]

项目	干 预 前		χ^2	P	干 预 后		χ^2	P
	干预组(n=123)	对照组(n=110)			干预组(n=123)	对照组(n=110)		
每天吃蔬菜	54(43.9)	62(56.4)	5.96	0.016	73(59.3)	60(54.5)	0.55	0.508
每天吃水果	60(48.8)	64(58.2)	2.06	0.188	72(58.5)	61(55.5)	0.23	0.691
每天吃肉类食品	31(25.2)	27(24.5)	0.01	1.000	32(26.0)	39(35.5)	2.44	0.154
每天吃蛋类食品	22(17.9)	26(23.6)	1.17	0.331	36(29.3)	25(31.8)	0.18	0.776
每天吃奶制品	41(33.3)	49(44.5)	3.08	0.082	74(60.2)	47(42.7)	7.07	0.009
每天吃豆制品	19(15.4)	32(29.1)	6.32	0.017	21(17.1)	31(28.2)	4.13	0.058
每天吃油脂类食品	10(8.1)	8(7.3)	0.06	1.000	16(13.0)	17(15.5)	0.29	0.707
每天吃零食	33(26.8)	26(23.6)	0.31	0.651	25(20.3)	26(23.6)	0.37	0.634

3 讨 论

根据中国学龄儿童 BMI 标准^[2]将研究对象的 BMI 进行分类的结果显示,总体研究对象的超体质量率和肥胖率为 11.6%和 15.9%,这高于我国儿童超重率和肥胖率水平^[3],而且经济欠发达地区儿童存在严重的营养状况不良问题^[4-5],有必要及时开展营养改善工作。

研究结果显示,膳食营养干预后研究对象的营养知识水平显著提高,这与其他以小学为背景实施营养干预中有效提高学生营养知识水平的研究结果相一致^[6-7]。本研究对象的营养知识属于中等水平。小学阶段是学龄期儿童行为习惯形成的重要时期,为了让儿童树立正确的膳食营养理念和培养儿童良好的饮食习惯,学校的营养知识的传播和良好的膳食行为引导至关重要。虽然,干预组在膳食营养干预后的营养知识比干预前明显提高,但营养知识有关方面的教育仍需要加强,学校应将营养膳食干预融入到校本课程中,积极针对贫困地区的学龄儿童开展膳食营养指导。同时,学校也应重视增强师资队伍能让学校有提供系统全面的、连续性的膳食营养干预的师资力量。

本研究结果中,膳食营养干预后干预组的膳食行为比干预前明显改善,相反对照组在干预后膳食行为水平比干预前有所下降,这说明以学校为背景的针对性强且干预内容具体化的膳食营养干预策略能有效提高学龄儿童的膳食行为,这与相关研究结果一致^[8]。根据健康信念模型中了解到态度和信念是行为转变的前奏,当知识升华为信念,就有可能以积极地心态去实施和转变行为,在国外研究中也证实学龄儿童的膳食行为与自我效能有着密切的联系^[9]。本研究中采用多种互动式的干预策略有效增加了学龄儿童的营养知识的掌握和树立正确实施膳食行为的自信心,这种心理变化可起到促建学龄儿童坚持实施膳食行为的作用。另外,为了巩固学龄儿童膳食行为的建立,除了学校的教育以外,也有必要针对家庭进行同步的膳食营养指导^[10-12],进而更能有效促进学龄儿童的膳食行为的习惯化。

研究结果发现,干预组的每天摄入蔬菜和豆制品的情况在膳食营养干预后明显改善,尤其是干预组的每日摄入奶制品的人数相对比对照组明显增加,由此能证明本次膳食营养干预对学龄儿童均衡饮食摄入方面有一定的效果。但是,结果中两组在油脂类和零食的每日摄入人数没有明显降低,说明需要学校针对小学生加强合理消费零食等主题的更有效干预策略^[13]。

总而言之,学龄期是建立健康饮食习惯的关键阶段,针对学龄儿童的膳食营养干预应以学校为基础,并提供连续的针对性强、内容具体且采取丰富的干预策略,来促进学龄儿童掌握营养知识及坚持合理的膳食行为为关键,由此有效提高学龄儿

童的营养状况及健康水平。

参考文献

[1] 赵文芝,赵艾,马德福,等.中国 9 地区 3~12 岁儿童生长发育 Z 评分分析[J].中国儿童保健杂志,2015,23(9):920-923.

[2] 李辉,季成叶,宗心南,等.中国 0~18 岁儿童、青少年体质量指数的生长曲线[J].中华儿科杂志,2009,4(7):493-498.

[3] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.中华人民共和国卫生行业标准:学龄儿童青少年营养不良筛查标准(WS/T456-2014)[S].北京:中国标准出版社,2014.

[4] 申香丹,李春玉,金锦珍,等.延边地区小学生营养相关知识态度与膳食行为[J].中国学校卫生,2014,35(2):214-218.

[5] 蒋鸿鹏,魏小平,唐先强,等.重庆市巫溪县中小學生貧血、維生素 A 营养状况及生长水平调查[J].重庆医学,2012,41(29):3079-3081.

[6] 赵伟明,李吴萍,陶秀娟,等.营养教育对学生饮食行为及营养状况的影响[J].中国妇幼保健,2011,26(12):1780-1782.

[7] 梁健平,陈静仪,林嘉玲,等.广州市小学生膳食营养知识健康教育干预效果评价[J].中国学校卫生,2016,37(8):1170-1172.

[8] 孙静,娄晓民.营养改善计划对贫困地区中小學生营养知信行的影响[J].中国学校卫生,2015,36(4):597-599.

[9] Hall E,Chai W,Koszewski W,et al. Development and validation of a social cognitive theory-based survey for elementary nutrition education program[J]. Int J Behav Nutr Phys Act,2015,12(1):47.

[10] 刘西韶,陈咏梅,王晓晖,等.对肥胖儿童家庭采用营养健康教育干预的效果研究[J].中国妇幼保健,2013,28(18):2875-2877.

[11] 刘学文.九江县小学生营养教育干预的效果评价[J].实用预防医学,2013,20(2):191-192.

[12] 张伟,付爱民,靳淑珍,等.济南市小学生营养健康教育效果评价[J].中国学校卫生,2015,36(1):61-66.

[13] 马建红,郭燕,吴春香,等.普陀区小学生零食消费行为分析[J].中国学校卫生,2011,32(9):1048-1049.

• 经验交流 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.025

rh-BNP 缺血后处理对心脏瓣膜置换术心肌保护作用的临床研究*

韩 强,张华勇,王晓进

(中山大学第五附属医院心胸外科,广东珠海 519000)

[摘要] **目的** 探讨重组人脑利钠肽(rh-BNP)对体外循环心脏瓣膜置换术后缺血心肌的保护效应及不同药物剂量的差别。
方法 采用随机、双盲及对照研究方法,将2010年6月至2014年6月行瓣膜置换术患者分为3组,对照组(C组)12例,观察组分为高剂量组(H组)12例,低剂量组(L组)12例,于术中心肌血运开放前30 min先给冲击量1.5 μg/kg静脉推注,随即根据分组分别予0.007 5、0.015 0 μg·kg⁻¹·min⁻¹两个不同剂量持续微量泵维持至术后24 h。于麻醉诱导前(T0)、心肌血运开放后30 min(T1)及其后6 h(T2)、12 h(T3)、24 h(T4)采集中心静脉血,测定血肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)浓度及超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA)浓度等,并测定各时点的心率、平均动脉压、中心静脉压等,记录心脏自动复跳率、复跳后直至术后24 h各种心律失常发生率、多巴胺使用剂量以及尿量等,并记录呼吸机辅助时间、ICU停留时间等。
结果 各组术后血清CK、CK-MB、cTnI和MDA值均高于术前,SOD活力较麻醉诱导后明显降低;而H、L组各时点的血清CK、CK-MB、cTnI和MDA值均明显低于C组(*P*<0.05),SOD均明显高于C组(*P*<0.05);H、L组与C组患者在心脏自动复跳率、复跳后至术后24 h心律失常发生率、多巴胺使用剂量以及尿量比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05),术后辅助呼吸时间和ICU停留时间也明显低于C组,差异均有统计学意义(*P*<0.05);而H组与L组比较,各项观察指标差异均无统计学意义(*P*>0.05)。
结论 rh-BNP对体外循环心脏直视手术后的心肌缺血再灌注损伤有一定的保护作用,并对手术后的心功能有一定的改善作用。
[关键词] 重组人脑利钠肽;心脏瓣膜置换术;缺血后处理
[中图分类号] R453.9 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4542-05

体外循环(CPB)心脏手术特别是术前具有明显心脏扩大及心功能不全的心脏瓣膜置换手术的患者,因其心脏术后出现重度低心排综合征以及严重的心律失常、多器官功能衰竭而致死或致残的发生率较高。重组人脑利钠肽(rh-BNP,商品名:新活素)是目前国内外已经达成临床共识的治疗心力衰竭的一线新药,其被证实具有抗心力衰竭,不增加心率及不诱发心律失常,抗心室重塑,对肺、脑、肝、肾等多器官有保护作用^[1],特别是针对其抑制参与心肌再灌注损伤的主要因子即内皮素(ET-1)的分泌而有可能参与发挥心肌保护作用的内源性保护机制^[2]。因此,本研究设计应用该药做缺血后处理以进一步证实其抗心肌再灌注损伤的有效性,同时观察其能否发挥其血流动力学等的多重良好效应,从而使施行体外循环心脏手术的高危重症患者安全度过围术期。

1 资料与方法

1.1 一般资料 自2006年6月至2011年6月采用随机、双盲及对照研究方法,选择临床上风湿性或非风湿性心脏瓣膜病需施行全身麻醉低温体外循环心脏瓣膜置换术的患者24例作为观察组(高剂量为H组和低剂量为L组各12例),同期选择12例同类患者作为对照组(C组),年龄(45±12)岁,两组男17例,女19例,心功能NYHAⅡ~Ⅲ级,ASAⅡ~Ⅲ级,无冠心病及肝肾功能异常,近3个月无风湿活动及其他感染发热史,无长期应用激素和免疫抑制剂等。两组在年龄、性别、体质量、术前心功能、手术种类、CPB及主动脉阻断时间等指标上差异无统计学意义(*P*>0.05),见表1。

治疗组应用由成都诺迪康生物制药有限公司生产的具有我国自主知识产权、近年来被美国FDA批准的惟一的抗急性心力衰竭新药以及被列入ACC/AHA和ESC治疗急性心力

衰竭的治疗指南的药物——新活素(rh-BNP,分子式C₁₄₃H₂₄₄N₅₀O₄₂S₄,相对分子质量3 464)。该研究经本院医学伦理委员会批准,并征得所有入选对象知情同意。

表 1 患者的临床资料

项目	C组	H组	L组
年龄(̄x±s,岁)	55.46±9.02	56.45±7.46	55.31±8.84
男性[n(%)]	5(41.67)	6(50.00)	6(50.00)
体质量(̄x±s,kg)	65.80±12.34	68.54±10.56	66.61±11.45
MVR/AVR/DVR(n)	6/3/3	7/3/2	6/3/3
主动脉阻断时间(̄x±s,min)	98.68±18.41	102.44±15.34	100.56±12.82
体外循环时间(̄x±s,min)	124.68±22.50	130.23±25.12	132.44±26.15
左室射血分数(̄x±s,%)	54.31±5.14	55.69±6.21	56.11±4.29

MVR:二尖瓣置换;AVR:主动脉瓣置换;DVR:二尖瓣及主动脉瓣置换。

1.2 方法

1.2.1 手术方法及药物处理 所有患者的麻醉及手术均由同一组人员完成。患者术前30 min肌内注射吗啡10 mg和阿托品0.5 mg。桡动脉有创测压,心电图(ECG)及经皮血氧饱和度(SpO₂)监测,右颈内静脉置入中心静脉导管。麻醉诱导均采用咪唑安定、异丙酚、维库溴铵,气管内插管后施行芬太尼、异丙酚及异氟醚行静吸复合麻醉。手术均采用胸骨正中切口,全身肝素化(肝素3 mg/kg)后升主动脉,上、下腔静脉插管建立CPB,采用JOSTRA体外循环机(Maquet公司,德国)、进口膜肺,行浅低温(28~32℃)CPB,灌注流量60~80 mL·kg⁻¹·min⁻¹。常规用乌司他丁100万单位加入预充液。心脏

* 基金项目:珠海市科技计划项目(02646911140618007)。 作者简介:韩强(1964—),副主任医师,本科,主要从事心血管疾病的外科治疗的研究。

表面置冰降温,阻断主动脉后经主动脉根部插针灌注或切开主动脉经冠状动脉口直接灌注冷氧合血含钾心脏停搏液 20 mL/kg,主动脉阻断时间每超过 30 min,需再次灌注。术中置换瓣膜均予以间断缝合,采用双叶机械瓣(由 ATS 或 ST-Jude 公司提供)。开放循环及心脏复跳后常规使用多巴胺并记录其用量,术后带气管内插管转 ICU。

观察组于术中体外循环心肌血运开放前 30 min 先给新活素冲击量 1 $\mu\text{g/kg}$ 静脉推注,H 组、L 组随即分别用 0.015 0 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、0.007 5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持续微量泵维持至术毕 24 小时。C 组于术中体外循环心肌血运开放前 30 min 予 5%GS 10 mL 静脉推注。

1.2.2 生化指标检测 于麻醉诱导前(T0)、心肌血运开放后 30 min(T1)及其后 6 h(T2)、12 h(T3)、24 h(T4)采集中心静脉血,用全自动生化分析仪测定其外周血 CK、肌酸激酶同工酶(CK-MB)变化,取 6 mL 静脉血肝素抗凝后 4 $^{\circ}\text{C}$ 下 3 000 r/min 离心 10 min,取血浆,采用酶联免疫吸附法(ELISA 法)测定心肌肌钙蛋白 I(cTnI)浓度(试剂盒购自南京基蛋生物有限公司),采用羟胺法测定超氧化物歧化酶(SOD)活性及硫代巴比妥酸法(TAB 法)测定丙二醛(MDA)浓度(试剂盒均购自南京建成生物工程有限公司)。

1.2.3 血流动力学检测 测定各时点的心率(HR)、有创 BP、中心静脉压(CVP)等,由公式 $\text{MAP} = \text{DBP} + (\text{SBP} - \text{DBP})/3$ mm Hg,计算出平均动脉压(MAP)。

1.2.4 临床观察指标 记录两组患者的年龄、体重、CPB 时间、主动脉阻断时间、手术时间和术前 UCG 指标;记录心脏自动复跳率、术后 24 h 心律失常发生率、多巴胺使用剂量以及尿量、呼吸机辅助时间、ICU 停留时间等,以及术后死亡和并发症等。

1.3 统计学处理 为排除血液稀释的影响,测定值采用 Taylor 公式进行校正,其校正值 = 术前 Hct $\div$ 取样时 Hct $\times$ 实测值。应用 SPSS13.0 统计学软件,所有计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,组内比较采用重复测量设计的方

差分析,计数资料用率表示,比较采用 Fisher 确切概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床结果 各组患者均无死亡及重要并发症发生。

2.2 血清学指标 组内比较:主动脉开放后各个时间点 CK、CK-MB、cTnI 和 MDA 含量均较麻醉诱导后明显增高,差异有统计学意义($P < 0.05$);CK、cTnI 和 CK-MB 含量呈先升高后降低过程,手术结束时达高峰;而 SOD 活力均较麻醉诱导后明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);组间比较:麻醉诱导后各组间的各个生化指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$);T1~T4 时间点 CK、CK-MB、cTnI 和 MDA 水平 H、L 组比 C 组明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 SOD 活力 H、L 组比 C 组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),主动脉开放后各时间点 H 组 CK、CK-MB、cTnI 和 MDA 水平较 L 组小,而 SOD 升高的程度较大,但除 CK 外,其余指标差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 心脏复跳情况 H、L 组心脏自动复跳率(89.32%、88.89%)与 C 组(68.56%)高,而室性心率失常发生率(27.3%、28.6%)则比 C 组(39.2%)降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。但观察组中 H、L 组比较,差异无统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 血流动力学 H、L 组内比较:各时段 MAP、HR、CVP 及多巴胺使用量等比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。组间比较:H、L 组及 C 组间各时间点 MAP、HR 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),H、L 组 MAP 平均值低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。CVP 和多巴胺使用量在 T2~T4 时间点差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.5 术后观察指标 H、L 组术后辅助呼吸时间和 ICU 停留时间明显低于 C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),24 h 尿量较 C 组增多,差异有统计学意义($P > 0.05$);而 H 组与 L 组相比,以上指标差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 2 3 组患者各时点血清 CK、CK-MB、cTnI、MDA、SOD 变化($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	<i>n</i>	T0	T1	T2	T3	T4
CK(U/L)	H 组	12	80.56 $\pm$ 26.43	232.53 $\pm$ 108.47 ^a	362.25 $\pm$ 128.65 ^a	383.25 $\pm$ 140.65 ^a	348.24 $\pm$ 120.50 ^a
	L 组	12	78.56 $\pm$ 30.54	250.43 $\pm$ 112.49 ^{ab}	378.45 $\pm$ 125.56 ^{ab}	396.41 $\pm$ 135.48 ^{ab}	359.12 $\pm$ 131.40 ^a
	C 组	12	79.56 $\pm$ 29.46	384.56 $\pm$ 160.60	580.80 $\pm$ 210.58	630.43 $\pm$ 220.42	530.24 $\pm$ 189.49
CKMB(U/L)	H 组	12	16.33 $\pm$ 5.43	52.65 $\pm$ 15.52 ^a	66.43 $\pm$ 13.38 ^a	57.28 $\pm$ 17.57 ^a	48.57 $\pm$ 22.14 ^a
	L 组	12	15.46 $\pm$ 4.89	54.45 $\pm$ 14.46	68.45 $\pm$ 15.51	59.36 $\pm$ 18.21	51.17 $\pm$ 21.34
	C 组	12	15.58 $\pm$ 6.36	74.42 $\pm$ 25.65	84.69 $\pm$ 32.58	78.55 $\pm$ 24.61	59.82 $\pm$ 25.87
cTnI(ng/mL)	H 组	12	0.06 $\pm$ 0.03	0.58 $\pm$ 0.42 ^a	0.40 $\pm$ 0.31 ^a	0.30 $\pm$ 0.25 ^a	0.31 $\pm$ 0.21 ^a
	L 组	12	0.07 $\pm$ 0.02	0.57 $\pm$ 0.38 ^a	0.43 $\pm$ 0.22 ^a	0.32 $\pm$ 0.24 ^a	0.33 $\pm$ 0.29 ^a
	C 组	12	0.06 $\pm$ 0.03	0.94 $\pm$ 0.29	0.78 $\pm$ 0.46	0.58 $\pm$ 0.32	0.51 $\pm$ 0.33
MDA(mmol/L)	H 组	12	4.52 $\pm$ 1.22	7.85 $\pm$ 1.86 ^a	8.85 $\pm$ 2.46 ^a	9.49 $\pm$ 2.43 ^a	5.66 $\pm$ 1.42 ^a
	L 组	12	4.58 $\pm$ 1.35	7.90 $\pm$ 1.41 ^a	8.98 $\pm$ 2.28 ^a	9.35 $\pm$ 3.08 ^a	5.80 $\pm$ 1.55 ^a
	C 组	12	4.45 $\pm$ 1.38	12.59 $\pm$ 3.60	12.85 $\pm$ 1.45	13.26 $\pm$ 3.70	7.89 $\pm$ 1.82
SOD(U/L)	H 组	12	118.40 $\pm$ 20.22	88.33 $\pm$ 14.45 ^a	90.23 $\pm$ 15.44 ^a	101.49 $\pm$ 22.31 ^a	112.34 $\pm$ 13.67 ^a
	L 组	12	117.54 $\pm$ 19.31	89.35 $\pm$ 16.61 ^a	92.29 $\pm$ 12.38 ^a	104.46 $\pm$ 20.23 ^a	112.34 $\pm$ 13.67 ^a
	C 组	12	116.43 $\pm$ 18.81	82.86 $\pm$ 16.43	85.16 $\pm$ 16.42	88.28 $\pm$ 27.12	95.43 $\pm$ 12.38

^a: $P < 0.05$,与 C 组同时时间点相比;^b: $P < 0.05$,与 H 组同时时间点相比。

表 3 3 组患者术中、术后情况比较(±s)

组别	心脏自动复跳率(%)	辅助呼吸时间(h)	24 h 尿量(mL/h)	24 h 胸腔引流量(mL)	ICU 停留时间(h)
C 组	68.56	15.45±5.43	92.39±15.56	520.68±132.32	50.34±10.08
H 组	89.32 ^a	12.34±3.03 ^a	110.31±15.21 ^a	515.35±108.78	42.58±8.61 ^a
L 组	88.89 ^a	11.25±4.98 ^a	108.31±12.62 ^a	520.65±110.98	43.54±9.32 ^a

^a:*P*<0.05,与 C 组相比。

表 4 3 组患者血流动力学结果(±s)

指标	组别	<i>n</i>	T0	T1	T2	T3	T4
MAP(mm Hg)	H 组	12	75.38±6.23	73.45±4.12	74.45±3.43	77.56±6.57	78.95±5.13
	L 组	12	77.38±4.71	72.89±3.20	75.13±4.32	77.93±5.69	79.64±7.24
	C 组	12	76.45±4.22	73.45±4.12	76.65±5.63	78.65±6.38	80.45±7.26
HR(次/分)	H 组	12	80.76±14.65	91.35±6.68	100.35±10.43	94.34±11.33	89.79±12.62
	L 组	12	81.23±14.13	92.78±8.82	99.73±8.56	97.29±12.82	88.37±10.52
	C 组	12	78.65±15.76	90.51±8.57	98.85±9.89	96.11±12.67	87.35±13.21
CVP(cm H ₂ O)	H 组	12	7.35±2.48	10.38±3.12	11.18±3.44 ^a	12.59±3.34 ^a	10.25±4.23 ^a
	L 组	12	8.52±3.65	10.34±4.45	12.41±2.21 ^a	13.47±2.82 ^a	11.57±2.22 ^a
	C 组	12	8.65±3.33	11.25±2.56	15.48±4.24	16.36±2.57	14.68±3.37
多巴胺用量(μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	H 组	12	0	7.65±3.41	4.65±1.88 ^a	3.65±1.76 ^a	2.56±0.27 ^a
	L 组	12	0	8.25±2.36	5.12±1.36 ^a	4.11±2.23 ^a	3.18±0.58 ^a
	C 组	12	0	8.45±3.29	7.55±1.87	6.65±2.41	5.35±1.22

^a:*P*<0.05,与 C 组相比。

3 讨 论

CPB 心脏停跳下的心内直视手术必然经历一个心肌缺血再灌注损伤的过程,而心肌损伤的程度直接决定着术后心功能的状态,而后者又与术后低心排综合征等严重并发症及病死率密切相关。Murry 等^[3]在 1986 年提出了缺血预处理对心肌具有保护作用,即在心肌缺血前进行反复多次短暂的缺血/再灌注后,可提高心肌对缺血的耐受力。但体外循环心脏手术心肌血流阻断之前并不便于做过多及反复的缺血/灌注的预处理;因此,缺血预处理的临床应用非常受限制。2003 年 Zhao 等^[4]最先证实缺血后适应(IPOC)的心脏保护作用,2005 年 Staat 等^[5]将缺血后适应应用于临床,随后直至目前,众多国内外学者将心肌缺血再灌注损伤(IRD)的试验及临床研究重点逐渐转移到缺血后适应及后处理方面;由于缺血后处理简便有效,可在缺血后进行干预,因此较缺血预处理相比,具有广泛的应用前景。其中药物后处理(PPC)即在缺血之后再灌注之前使用模拟内源性保护机制的药物来产生类似后处理的保护作用,如腺苷及其类似物、一氧化氮(NO)、胰岛素、他汀类药物、麻醉剂等,均被证实有一定的心肌保护作用;但这些药物均存在使用不便、效果单一或有较大不良反应等问题,寻找一种使用方便、心肌保护效果确切而且本身具有抗心衰以及全身多器官多重保护效应的药物做缺血后处理是临床研究的方向。

脑钠肽(BNP)是 20 世纪 80 年代由日本学者 Sudoh 等^[6]从猪脑中分离出的一种多肽类物质,主要由心室分泌。BNP 具有利钠、利尿、降低血管张力及拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统活性等作用^[7];其通过主要分布于血管、肾脏、肾上腺等效应器细胞膜上的利钠肽 A 型受体起效。鉴于其在心脏和或非心脏病患者及手术围术期的动态

变化,以往多作为一个重要的检测指标而应用于临床^[8-10]。国内外文献已广泛证实 BNP 在急慢性心力衰竭中虽不增加心肌收缩力但直接扩张血管(包括动脉、静脉和冠状动脉),迅速降低肺毛细血管楔压(PCWP)、降低心脏前后负荷、利尿排钠降低心脏容量负荷、综合提高心脏指数(CI),且不加快心率,不引发心律失常^[11-14],并有抗心室重塑作用,阻滞或延缓受损心脏的肥厚和纤维化。现已被列入 ACC/AHA 和 ESC 急性心衰的治疗指南中。另外有动物实验亦证实 BNP 有对抗心肌缺血再灌注损伤及心肌细胞凋亡的作用^[15-17],但一直少见有该药物以缺血后处理的方式做心肌保护方面的研究报道。本研究选择新活素(rh-BNP)做药物后处理,是为了进一步证实其抗心衰的临床效应,并研究其在临床上有无明确的心肌保护作用。

在生物标志物的检测当中,CK-MB 和 cTnI 在检测心肌坏死方面具有较高的诊断特异性,后者有更高的心肌特异性,是骨骼肌再生中不重新表达的惟一心肌损伤标记物^[18]。本研究显示主动脉开放后 3 组患者血清 cTnI、CK-MB 含量在多个观察时段均明显升高,其含量较主动脉阻断前明显增加,但 H 组和 L 组与同时段的对照组相比明显减少。说明 CPB 术后出现明确心肌缺血再灌注损伤,而且新活素两个不同剂量组对 CPB 术后心肌缺血再灌注损伤均具有保护作用。在 H 组和 L 组之间无统计学差异,但与对照组比较则有显著差异。CPB 时心肌缺血和再灌注后可产生大量氧自由基,细胞中不饱和脂肪酸与氧自由基发生脂质过氧化反应,破坏细胞膜而导致心肌损伤,MDA 是脂质过氧化反应的最终产物,能较好地反映氧自由基产生,其水平变化还可反映氧自由基造成组织损伤的严重程度^[19]。心肌内源性氧自由基清除剂 SOD 是体内清除自由

基的主要防御系统,对保持机体氧化与抗氧化平衡起着重要作用,其活力常被作为反映氧自由基清除能力的指标^[20]。本研究结果显示两组间血浆 MDA 在主动脉开放后各时点均增高,但观察组升高较少,两组间各时点差异均有统计学意义。而抗氧化酶系的 SOD 则表现为在主动脉开放后各时点活性的降低,但观察组降低较少,两组间各时点比较差异均有统计学意义。本研究结果显示,观察组 CPB 心肌缺血再灌注损伤时 MDA 升高有限而 SOD 活性降低有限,提示新活素后处理对 CPB 心肌缺血再灌注损伤同样具有减少氧化应激的心肌保护作用。

本研究中临床观察指标提示 H/L 组与 C 组患者在心脏自动复跳率、复跳后至术后 24 h 心律失常发生率、多巴胺使用剂量,差异均有统计学意义($P < 0.05$),术后辅助呼吸时间和 ICU 停留时间也明显低于 C 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),这提示新活素具有改善 CPB 患者术后心功能的作用。

本研究发现观察组术后尿量较对照组有明显增多,提示新活素具有增加术后尿量,改善肾功能的作用,这可能与新活素扩张肾动脉、改善循环、利尿等作用相关。同时作者观察到应用新活素后,观察组 MAP 较对照组有一定程度的下降,但无差异,故在临床应用中,应特别注意患者血压情况,必要时可能根据血压情况调整用量或输注速度。

为进一步研究新活素后处理的合适剂量,在本研究中设立了两组不同剂量的比较,结果显示主动脉开放后各时间点 H 组 CK、CK-MB、cTnI 和 MDA 水平较 L 组小,而 SOD 升高的程度较大,但除 CK 外,其余指标差异无统计学意义($P > 0.05$),且其他临床观察指标比较亦未提示有差异,即高剂量组并未显示有更好的临床效果。故在临床应用新活素对 CPB 患者进行后处理时,应用低剂量($0.0075 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)是比较合适的选择。

通过本研究作者认为:应用新活素做 CPB 心脏停跳下的心脏瓣膜置换术的缺血后处理,具有一定的心肌保护和改善心功能的作用,可能更适合于术前心脏扩大较明显、心功能较差且估计术后易出现严重低心排的重症患者。但因本研究的样本有限,尚需进一步针对新活素对全身多器官的综合效应进行研究。

参考文献

- [1] 重组人脑利钠肽临床研究协作组. 重组人脑利钠肽和硝酸甘油治疗急性失代偿性充血性心力衰竭疗效和安全性的随机、开放、平行对照的多中心临床研究[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(3): 222-226.
- [2] Wu B, Jiang H, Lin R. Pretreatment with b-type natriuretic peptide protects the heart from ischemia-reperfusion injury by inhibiting myocardial apoptosis[J]. Tohoku J Exp Med, 2009, 219(2): 107-114.
- [3] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [J]. Circulation, 1986, 74(5): 1124 - 1136.
- [4] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 285(2): 579-588.

- [5] Staat P, Rioufol G, Pint C, et al. Postconditioning the human heart[J]. Circulation, 2005, 112(14): 2143-2148.
- [6] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A Flew natriuretic peptide in porcine Brain [J]. Nature, 1988, 332 (6159): 78-81.
- [7] De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease [J]. Lancet, 2003, 362(9380): 316-322.
- [8] Dernellis J, Panaretou M. Assessment of cardiac risk before non-cardiac surgery: brain natriuretic peptide in 1590 patients[J]. Heart, 2006, 92(11): 1645-1650.
- [9] Cerrahoglu M, Iskesen I, Tekin C, et al. N-terminal proB-NP levels Can predict cardiac failure after cardiac surgery [J]. Circ J, 2007, 71(1): 79-83.
- [10] Wazni OM, Martin DO, Marrouche NF, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery[J]. Circulation, 2004, 110(2): 124-127.
- [11] Young JB, Abraham WT, Stevenson LW, et al. Intravenous nesiritide VS. nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: A randomized controlled trial[J]. J Am Med Association, 2002, 287(12): 1531.
- [12] Marcus LS, Hart D, Packer M, et al. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure: cross-over trial[J]. Circulation, 1996, 94(12): 3184.
- [13] Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T, et al. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: The PRECEDENT study [J]. Am Heart J, 2002, 144(6): 1102.
- [14] The VMAC (Vasodilatation in the Management of Acute CHF) Investigators. Intravenous nesiritide VS nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2002, 287(12): 1531-1540.
- [15] Burley DS, Baxter GF. B-type natriuretic peptide at early reperfusion limits infarct size in the rat isolated heart[J]. Basic Res Cardiol, 2007, 102(6): 529-541.
- [16] D'Souza SP, Yellon DM, Martin C, et al. B-type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts via KATP channel opening [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 284(5): 1592-1600.
- [17] Ren B, Shen Y, Shao HT, et al. Brain natriuretic peptide limits myocardial infarct size dependent of nitric oxide synthase in rats[J]. Clin Chim Acta, 2007, 377: 83-87.
- [18] Adams JE, D vila-Romn VG, Bessey PQ, et al. Improved detection of cardiac contusion with cardiac troponin I [J]. Am Heart J, 1996, 131(12): 308-312.
- [19] 郭健, 刘义, 李延平, 等. 氧自由基与心肌缺血再灌注损伤

[J]. 中国心血管病杂志,2008,13(5):384-387.
[20] Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase emul-
tigene family: a comparison of the Cu Zn-SOD(SOD1),
Mn-SOD(SOD2), and EC-SOD(SOD3) gene structures, e-
• 经验交流 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.026

volution, and expression[J]. Free Radic Biol Med, 2002,
33(3):337-349.
(收稿日期:2016-04-10 修回日期:2016-05-23)

肝右静脉和门静脉右支关系分型在 TIPSS 术的应用研究*

沈文拥, 刘爱民, 吴 涛, 卢丹萍, 杨美华, 游明琼
(重庆市涪陵中心医院消化内科 408000)

[摘要] 目的 通过肝硬化患者上腹部 CT 扫描, 并进行肝右静脉和门静脉右支关系分型及术前穿刺定位评估, 对经颈静脉肝门体静脉支架分流(TIPSS)术的应用研究。方法 回顾性分析 25 例肝硬化失代偿, 行 TIPSS 术患者(A 组, 25 例), 未分型评估。33 例肝硬化失代偿, 可行 TIPSS 术患者(B 组, 33 例), 通过 CT 检查, 对肝右静脉和门静脉右支关系进行分型定位评估, 分 3 型 6 种亚型。分型评估排除 6 例, 行 TIPSS 术 27 例(B1 组, 27 例)。并对手术成功率、术中穿刺次数、平均操作时间、术后 1 年支架堵塞、肝性脑病、腹腔内出血等并发症统计比较。结果 A 组和 B1 组手术成功 21、27 例, 平均穿刺(4.91±1.37)、(2.94±0.85)次, 平均手术操作时间(4.10±0.37)、(2.41±0.57)h, 1 年内支架堵塞 6、2 例, 发生肝性脑病 4、5 例, 并发腹腔内出血 2、0 例。B1 组与 A 组比较, 手术成功率高、术中平均穿刺次数少、平均手术操作时间短, 差异有统计学意义($P<0.05$); 1 年内支架堵塞率低, 腹腔内出血 A 组较 B1 组例数多, 但是差异无统计学意义($P>0.05$), 肝性脑病发生率无明显差异。结论 TIPSS 术前 CT 扫描并进行肝右静脉和门静脉右支关系分型评估, 可明显提高手术成功率, 有益于临床推广。

[关键词] 经颈静脉肝门体静脉支架分流术; CT; 穿刺; 肝静脉; 门静脉

[中图分类号] R575.2+1 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4546-03

经颈静脉肝门体静脉支架分流(transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt, TIPSS)术是建立颈内静脉入路, 在 DSA 引导下, 在肝静脉及门静脉主要分支之间建立人工分流通道(一般选择肝静脉右支和门静脉右支), 在通道处放置支架, 达到降低门静脉高压后控制和预防食道胃底静脉曲张破裂出血, 促进腹水吸收。TIPS 成功的关键在于在肝静脉至门静脉主要分支之间穿刺成功。肝硬化患者, 存在肝脏不规则缩小, 因此, 肝静脉、门静脉关系不同于正常肝脏。

因此, 通过术前 CT 检查, 对肝硬化患者的肝右静脉和门静脉关系进行分型, 建立穿刺定位模型, 选择手术病例, 评估穿刺情况尤为重要。作者收集本院 58 例行 TIPSS 患者进行分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2010 年 1 月至 2012 年 12 月的 25 例肝硬化失代偿, 行 TIPSS 术患者(A 组, 25 例), 男 16 例, 女 9 例, 年龄 32~65 岁, 平均(45.5±1.5)岁。对 2013 年 1 月至 2014 年 12 月的 33 例肝硬化失代偿, 可行 TIPSS 术患者(B 组, 33 例)纳入研究, 性 21 例, 女 11 例, 年龄 33~68 岁, 平均(48.4±1.8)岁。两组年龄和性别比较差异无统计学意义。肝功能均为 Child A、B 级。纳入标准: (1)满足目前临床 TIPSS 的适应证; (2)TIPSS 穿刺选择肝右静脉主干至门静脉右支主干; (3)TIPSS 术前均行肝脏 CT 增强扫描后, 行血管三维重建处理, 排除有门静脉海绵样变、门静脉血栓、腔静脉畸形、穿刺路径有血管瘤、大囊肿、胆囊结石及肝恶性肿瘤病例。

1.2 方法

1.2.1 术前准备 行 TIPSS 患者, 术前型肝脏 CT 平扫、增强

及血管三维重建, 查肝功能, 凝血图, 血常规, 电解质, 血型鉴定, 输血前检查, 并进行肝功能 Child-Paugh 评分。所有患者均签署手术知情同意书。

1.2.2 设备 一台装有 PACS 系统的, 能动态阅片 CT 影像的电脑, 通过鼠标滚动轮可上下翻阅每层 CT 断层影像, 如螺旋 CT, 每层为 5 mm。鼠标滑轮能翻阅每层图片, 鼠标指针设成三角箭头形。DSA 机为飞利浦 Allura Xper FD-20 大平板数字减影血管造影(DSA)系统。TIPSS 耗材及支架均为 COOK 公司提供。

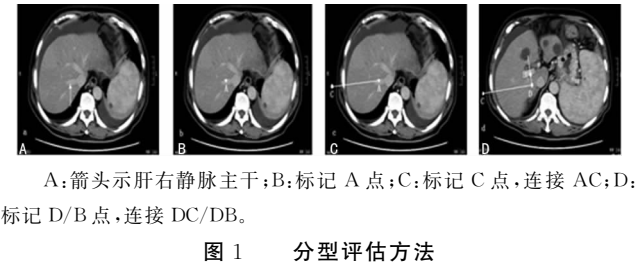
1.2.3 肝右静脉和门静脉右支关系分型方法

1.2.3.1 血管三维重建了解血管整体及周边情况 通过血管三维重建了解门静脉, 肝静脉, 下腔静脉的整体关系及血管周边情况。排除有门静脉海绵样变、门静脉血栓、腔静脉畸形、穿刺路径有血管瘤、大囊肿、胆囊结石及肝恶性肿瘤病例。

1.2.3.2 肝右静脉主干到门静脉右支主干穿刺评估 置入裸支架时, 穿刺起点在肝右静脉主干并距离下腔静脉主干 1.0~2.0 cm 处, 到达部位要求在门静脉右支分叉处以上肝实质内。通过 CT 平扫及增强静脉期, 了解下腔静脉及肝静脉分支情况, 找到肝右静脉主干(图 1A)。选择肝右静脉距离下腔静脉主干约 1.0~2.0 cm 处为穿刺点 A 点(图 1B), 并能最清楚显示此点处的肝右静脉的 CT 层面, 鼠标指针点到 A 点不能移动。A 点相对于整个电脑屏幕是一个是一固定点。并沿肝静脉主干走行方向, 从腔静脉主干肝右静脉分出, 经 A 点作延长线, 在延长线上, 在电脑屏幕上固定一点为 C 点(图 1C)。鼠标指针在 A 点不能移动, 轻轻旋转滚动轮向右侧方向, 逐渐翻阅每一 CT 层面, 直至能清楚显示门静脉右支主干, 并在肝实

* 基金项目: 重庆市科委支持项目(cstc2012jjA10122); 重庆市卫生局支持项目(2012-2-433)。 作者简介: 沈文拥(1978-), 主治医师, 硕士, 主要从事消化血管介入工作。

质内的一点为要穿刺到达的穿刺点为 B 点,B 点要求靠近门静脉主干且在肝实质内)。并记住翻阅层面层数,如翻阅 4 层,每层上下垂直距离为 5 mm,那么 A 点到 B 点的垂直距离为 20 mm(图 1D)。



到达 B 点层面后,并能显示门静脉右支走行方向。鼠标指针仍不移动,在鼠标指针点处记为 D 点,并记录 AD 间的 CT 层面距离;D 点与 C 点作 DC 直线,A、D、C 在同一切面上,记为切面 ADC;A、D、B 在同一平面上,记为平面 ADB(患者在做 CT 时候,处于静止状态,并屏气,肝在胸廓内不移动)。

1.2.3.3 肝静脉右支与门静脉右支关系分型 ADC 切面与 B 点的关系分型即肝静脉右支与门静脉右支关系分型:B 点即为门静脉右支处穿刺点,ADC 切面即为肝右静脉所在切面,A 点即为肝右静脉处穿刺点。I 型:B 点在 ADC 平面的胸侧,B 点远离 ADC 切面的距离大于 0.5 cm,即门静脉右支穿刺点在肝静脉右支所在切面的胸侧(图 2A)。II 型:B 点距离 ADC 切面胸背侧距离小于 0.5 cm,即门静脉右支穿刺点距离肝静脉右支所在切面距离小于 0.5 cm(图 2B)。III 型:B 点在 ADC 平面的背侧,B 点远离 ADC 切面的距离大于 0.5 cm,即门静脉右支穿刺点在肝静脉右支所在切面的胸侧(图 2C)。

1.2.3.4 肝静脉右支与门静脉右支关系 分亚型 A、D、B 点的距离关系及根据穿刺鞘的设计特点(图 3)进一步分亚型。D、B 在同一平面上,A、D 点在同一纵轴上。根据 AD 间的距离进一步分亚型。

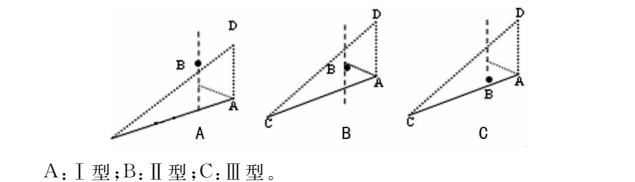


图 2 肝静脉右支与门静脉右支关系分型

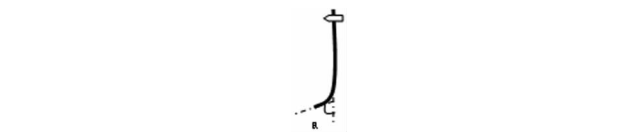


图 3 穿刺鞘的设计特点

I a 型:在 I 型基础上,若 AD 点间距离在 1.0~4.0 cm,则可穿刺成功,B 点多在 ADC 平面胸侧,此型较常见。**I b 型:**在 I 型基础上,若 AD 点间距离小于 1.0 cm 或大于 4.0 cm,B 点远离 ADC 平面,穿刺不能成功,笔者建议不行 TIPSS 术。**II a 型:**在 II 型基础上,若 AD 点间距离在 0.0~1.0 cm,校正穿刺鞘 α 角度,使 α 角度减小,穿刺成功率高,可行手术。穿刺时,不需或稍旋转穿刺鞘调整穿刺方向,即为 AC 方向。**II b 型:**II 型基础上,若 A、D 点距离超过 2 个 CT 层面,即超过 1 cm 距离为 II b 型,手术成功几率小,建议不行 TIPSS 术,即

使穿刺成功,植入支架后支架成角,术后支架易堵塞。**III a 型:**在 III 型基础上,若 AD 点间距离在 1.0~4.0 cm,则可穿刺成功,B 点在 ADC 平面背侧大于 0.5 cm 很少见,此型少见。**III b 型:**在 III 型基础上,B 点距离 ADC 切面距离大于 0.5 cm,若 AD 点间距离小于 1.0 cm 或大于 4.0 cm,B 点远离 ADC 平面,穿刺不能成功,笔者建议不行 TIPSS 术。AB 点方向即为穿刺方向(在 CT 层面上,以 A 点为圆心,以胸廓为圆边,比拟为一时钟)。AB 点方向指向时钟点数,即为通常所说穿刺为几点方向。

1.2.3.5 穿刺定位评估 肝静脉右支与门静脉右支关系分型中 I b 型、II b 型、III b 型排除行 TIPSS 术。排除后的病例行穿刺定位评估,穿刺针能穿刺的长度为 5 cm,根据分型估算 AB 间的距离及估计穿刺方向。

1.3 统计学处理 统计学采用 SPSS18.0 统计软件进行统计分析,计量资料符合正态分布、方差齐的数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料百分比表示,采用 χ^2 检验, $T < 1$ 的用确切概率法,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组病例穿刺点 AD 间的纵轴垂直距离为 1.0~4.5 cm, 平均为 2.2 cm 58 例患者,I 型 53 例,占 91.37%,II 型 4 例,占 6.9%,III 型 1 例,占 1.7%。两组 TIPSS 成功率比较 A 组 25 例,21 例手术成功。B 组 33 例,通过定位模型建立评估后排除 6 例不适合 TIPSS 术后 B1 组 27 例均手术成功,排除 6 例中,I b 型 3 例,II b 型 3 例。B1 组的手术成功率明显高于 A 组。B 组较 A 组平均穿刺次数少,两组比较有统计学意义($P < 0.05$)。A、B 组平均手术时间比较有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 A、B1 两组手术成率、平均穿刺次数、手术时间比较		
项目	A 组($n=25$)	B1 组($n=27$)
手术成功例数(n)	21	27 ^a
平均穿刺次数($\bar{x} \pm s$)	4.91 $\pm$ 1.37	2.94 $\pm$ 0.85 ^a
平均手术时间($\bar{x} \pm s, h$)	4.10 $\pm$ 0.37	2.41 $\pm$ 0.57 ^a

^a: $P < 0.05$,与 A 组比较。

2.2 两组行 TIPSS 术后并发症比较 A 组 1 年内发生支架堵塞 6 例,B1 组通过定位评估后 27 例行 TIPSS 术,1 年内支架堵塞 2 例,B1 组发生的例数明显较 A 组少,但是差异无统计学意义($\chi^2 = 1.61, P > 0.05$);A 组发生肝性脑病 4 例,B1 组 5 例,两组比较无统计学差异;A 组并发腹腔内出血 2 例,B1 组 0 例,B1 组较 A 组发生率低,但是差异无统计学意义($\chi^2 = 0.016, P > 0.05$)。

3 讨 论

TIPSS 是治疗及预防肝硬化门静脉高压导致的上消化道大出血的有效方法^[1-2],并不增加肝性脑病的发生率^[3-5]。而且,急性上消化道大出血,药物和内镜不能有效控制,急诊 TIPSS 是一种有效的补救治疗方法,控制出血成功率达 90%~100%^[6-7]。然而,要提高 TIPSS 的成功率,必须做好术前评估。TIPSS 成功关键在于肝静脉至门静脉主要分支之间穿刺成功。因此,TIPSS 需准确掌握肝静脉、门静脉、下腔静脉及肝脏的影像解剖关系。国内外有关于肝硬化患者肝静脉及门

静脉间的角度,距离等 TIPSS 相关的影像解剖研究报道,试图找出指导 TIPSS 穿刺的规律性数据^[8-9]。但是,由于健康人的肝静脉、门静脉存在解剖变异,而且肝硬化患者的肝硬化程度,或肝脏、脾脏手术病史可影响肝静脉、门静脉、下腔静脉的解剖关系。从而每一 TIPSS 操作存在不同。研究显示 3D 软件技术开发应用于 TIPSS 术前评估,获得较好的应用前景^[10],但是目前较难普及临床。因此术前,一种快速、简便、有效的评估穿刺方法尤为重要。

随着 CT 技术的快速发展,多层螺旋 CT 在临床上的常规应用,使增强 CT 扫描及血管三维重建成为快速而准确的检查方法。一次屏气,可完成 CT 扫描,并能获得精确的解剖层面关系。Farsad 等^[11]对 TIPSS 术前的临床和影像评估进行了研究,增强 CT 及血管三维重建,了解门静脉,肝静脉,下腔静脉的整体关系,如血管变异大,走行弯曲,血栓,穿刺路径上是否有恶性肿瘤,巨大囊肿,血管瘤,穿刺路径上存在肝内胆管结石及动脉瘤等不适宜 TIPSS 术的病例需排除,不宜行 TIPSS 术。介入时,CT 扫描可充分了解肝脏血管及肝脏的解剖情况。

TIPSS 操作具有一定的经验性,正常肝静脉的变异均较大,肝右静脉为最大一支,呈单发长干者约占 64%,直径为 0.8~2.3 cm,平均 1.3 cm。肝左静脉呈单发长干者约占 44%,直径为 0.8~1.2 cm,平均 1.0 cm。肝硬化后静脉变异更大。但是,通过增强 CT 检查,可准确了解肝静脉、下腔静脉、门静脉的解剖关系。刘士辰等^[13]对 TIPSS 的穿刺点进行计算,并对穿刺角度进行计算,确定穿刺方向。也有对穿刺两点间的距离,在 CT 上进行了研究,通常两点间的距离在 3.0~4.0 cm。本研究中,两点在纵轴方向的垂直平均距离为 2.2 cm。

本研究中,通过 CT 检查,在肝静脉走行方向上建立一纵切面,在门静脉右支穿刺点建立一横切面,并提出了门静脉穿刺点与该纵切面的 3 种关系分型,6 种亚型,即肝静脉右支与门静脉右支关系分型,同时并对两穿刺点间的垂直距离进行具体数值量化研究。分型中 I b 型、II b 型、III b 型排除行 TIPSS 术。达到可选择 TIPSS 术病例,排除 TIPSS 术风险极高、成功率低,或术后支架易堵塞的病例。入选的病例,可通过术前评估,提高 TIPSS 的穿刺成功率,减少并发症。本文对 33 例纳入 TIPSS 术的患者,用此分型方法进行评估,6 例排除,27 例纳入 TIPSS 术,手术成功率达 100%。而且,1 年内支架堵塞并发症有降低,腹腔内出血并发症在评估组没有一例发生,肝性脑病的发生率没有增加。

本研究中,建立的 TIPSS 术前 CT 穿刺定位评估模型,考虑到肝硬化后血管解剖存在诸多变异,并结合穿刺鞘的特点,所需设备单一,只需要能动态阅读 CT 片的电脑就能完成。方法简单易懂、适用。通过本研究,发现对指导 TIPSS 术有重要意义:(1)提高 TIPSS 术成功率,有明确的排除标准,排除不适宜 TIPSS 的病例。(2)可明显减少并发症,提高临床疗效。安置支架在肝静脉与门静脉之间通道要短,走行呈直线型,不成角,本研究中,通过术前分型评估,1 年内支架堵塞发生率明显降低。明确穿刺方向可使支架置入后,避免支架成角,血流通

畅,分压效果理想,术后支架堵塞发生率降低。穿刺时,能计算穿刺时穿刺针进针的长度,避免穿通肝脏包膜,导致腹腔内出血。本研究临床例数较少,还需临床进一步研究。

参考文献

[1] De Franchis R. Acute variceal haemorrhage: Practice guidelines and real-life management. Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver[J]. Dig Liver Dis, 2014, 46(5): 398-399.

[2] Rossle M, Grandt D. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis and variceal bleeding[J]. Hepatol, 2010, 52(5): 1847-1850.

[3] Economopoulos KP, Choussein S, Sergentanis TN. Early use of TIPS for cirrhosis and variceal bleeding[J]. New Eng J Med, 2010, 363(14): 1375-1376.

[4] Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding [J]. New Eng J Med, 2010, 362(25): 2370-2379.

[5] Lcorbett C, Mangat K, Olliff S, et al. The role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt(TIPSS) in the management of variceal hemorrhage[J]. Liver Int, 2012, 32(10): 1493-504.

[6] Loffroy R, Estivalet L, Cherblanc V, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of acute variceal hemorrhage [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(37): 6131-6143.

[7] Rössle M. TIPS: 25 years later[J]. J Hepatol, 2013, 59(5): 1081-1093.

[8] 王剑华, 周庭永, 杨新文, 等. 64 层螺旋 CT 在门腔分流模拟穿刺角度测量中的应用及其意义[J]. 中国临床解剖学杂志, 2010, 28(1): 54-57.

[9] Andring B, Kalva SP, Sutphin P et al. Effect of technical parameters on transjugular intrahepatic portosystemic shunts utilizing stent grafts[J]. World J Gastroenterol, 2015; 21(26): 8110-8117.

[10] Tsauo J, Luo X, Ye L, et al. Three-dimensional path planning software-assisted transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a technical modification[J]. Cardiovasc Interv Radiol, 2015, 38(3): 742-746.

[11] Farsad K, Kolbeck KJ. Clinical and Radiologic Evaluation of Patients Before TIPS Creation[J]. Am J Roentgenol, 2014, 203(4): 739-745.

[13] 刘士辰, 易习之, 张金山, 等. 经颈静脉肝内门体分流术穿刺点的研究[J]. 中国医学影像学杂志, 1995, 3(3): 141-144.

• 经验交流 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.027

Epworth 嗜睡量表联合匹兹堡睡眠质量指数量表在不同程度鼻源性 OSAHS 患者中的临床应用*

龚为群, 阎 萍[△], 杨世权, 任霞斌, 冯云海, 张 丹, 蒋勇峰, 周 晶, 杨玉华, 陆 巍
(上海市徐汇区大华医院耳鼻咽喉科 200237)

[摘要] **目的** 探索 Epworth 嗜睡量表(ESS)和匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)在鼻源性阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)中的应用价值。**方法** 选择 2010 年 12 月至 2014 年 12 月在该院耳鼻咽喉科睡眠打鼾伴有鼻塞患者,经 PSG 检查 101 例为研究对象,分别进行 ESS、PSQI、多导睡眠描记图(PSG)检查;根据监测所得的呼吸暂停低通气指数(AHI)和最低血氧饱和度(最低 SaO₂),将研究对象分为单纯鼾症和轻、中、重度 OSAHS;利用 Pearson 相关分析,探索 ESS、PSQI 分数与 PSG 相关指标的相关性。**结果** ESS 在不同程度低血氧饱和度中差异有统计学意义($P<0.05$),重度 OSAHS 患者 ESS 明显高于其他组。ESS 与 AHI 和最低 SaO₂ 呈负相关($r=-0.345$ 、 -0.197)。**结论** Epworth 嗜睡量表联合匹兹堡睡眠质量指数对鼻源性 OSAHS 的患者严重程度的判断有较好的临床价值。

[关键词] 鼻塞;多导睡眠监测;阻塞性;睡眠;量表;呼吸暂停

[中图分类号] R765.2 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4549-03

目前诊断阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)的金标准是多导睡眠描记术图(polysomnography, PSG),由于 PSG 需要在睡眠实验室中开展,而且价格昂贵,不利于基层医院开展。在中国,不仅 PSG 未能广泛开展,初筛仪也未能在县及乡镇医院普及,迫切需要行之有效的、经济、简便的筛查方法,为基层医院及体检中心筛查^[1]。Epworth 嗜睡量表(Epworth sleepiness scale, ESS)是国际公认的一种较为简易的嗜睡评估表^[2-3],但是国内对 ESS 评分对于筛查和评估病情严重程度存在一定的争议。对鼻源 OSAHS 的嗜睡评估更是不多。本研究通过 PSG 联合 ESS 和匹兹堡睡眠质量指数量表(pittsburgh sleep quality index, PSQI)对鼻源性 OSAHS 患者进行观察。评价人体测量参数结合 ESS 和 PSQI 评定综合筛查鼻源性 OSAHS 的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2010 年 12 月至 2014 年 12 月在本科睡眠打鼾伴有鼻塞患者,经 PSG 检查 101 例,参照按中华耳鼻咽喉科头颈外科咽喉学组诊断指南规定。其中 43 例(42.6%)属于单纯鼾症,男 21 例(48.8%),女 22 例(51.2%),年龄(56±26)岁;58 例(57.4%)被诊断为 OSAHS。其中轻度 OSAHS 患者男 21 例(80.8%),女 5 例(19.2%),年龄(56±26)岁;中度 OSAHS 患者男 17 例(85.0%),女 3 例(15.0%),年龄(56±26)岁;重度 OSAHS 患者男 10 例(83.3%),女 2 例(16.7%),年龄(56±26)岁。均排除心力衰竭、慢性阻塞性肺病以及严重神经系统疾病等病史,均无上气道手术史。

1.2 方法

1.2.1 询问病史及体格检查

患者入院后有专人询问患者相关症状。

1.2.2 睡眠质量评定

在患者入院后 2 h 熟悉环境后由同一专人进行问卷调查收集,采用《行为医学量表手册》收录的 PSQI^[4]评定入组对象的睡眠质量。

1.2.3 嗜睡程度评定

在患者入院后 2 h 熟悉环境后由同一专人进行问卷调查收集,采用澳大利亚墨尔本爱泼沃斯医院睡眠疾病中心 Johns 编制的 ESS 评定。

1.2.4 PSG 监测

受检者进行整夜的 PSG 监测,由同一专人采用同一台 Emblter 多道睡眠监测仪(polysomnography, PSG)进行脑电图、眼电图等 9 导联整夜睡眠监测。让受检者在睡眠状态下接受最少 7 h 的监测。最后根据结果参考诊断标准做出是否 OSAHS 的诊断。

1.3 统计学处理

应用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组间比较采用 One-ANOVA 方法;各因素间的相关性采用多变量相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 单纯鼾症及不同严重 OSAHS 患者的 PSG 观察指标

不同程度 OSAHS 患者呼吸暂停指标[颈围(NC)、BMI、呼吸暂停低通气指数(AHI)、仰卧位 AHI、非仰卧位 AHI、最低 SaO₂)]间的比较差异有统计学意义($P<0.05$),其中重度 OSAHS 患者明显高于其他组,单纯鼾症患者明显低于其他组,见表 1。

2.2 不同程度 OSAHS 患者 ESS 值的变化情况

不同程度 OSAHS 患者呼吸暂停 ESS 值间的比较差异有统计学意义($P<0.05$),其中重度 OSAHS 患者明显高于其他组,单纯鼾症患者明显低于其他组,见表 2。

2.3 不同程度 OSAHS 患者 PSQI 值的变化情况

各组间差异没有统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.4 不同程度最低 SaO₂ 患者的睡眠指数变化情况

ESS 在不同程度低血氧饱和度中差异有统计学意义($P<0.05$),重度 OSAHS 患者 ESS 明显高于其他组($P<0.05$),见表 4。

2.5 不同程度 OSAHS 患者 PSG 指标与睡眠指数相关性

ESS 与 AHI、最低 SaO₂ 呈负相关($r=-0.345$ 、 -0.197 , $P<0.05$)。

* 基金项目:上海市卫生局科研课题(20124152)。 作者简介:龚为群(1981—),主治医师,硕士,主要从事耳鼻咽喉科的研究。 △ 通讯作者,E-mail:dh-yan@126.com。

表 1 不同 AHI 严重程度患者 PSG 数据分析比较

变量	单纯鼾症	OSAHS			合计	F/χ^2	P
		轻度	中度	重度			
AHI(/h)	2.3±1.4	8.8±2.6	22.4±3.5	50.0±19.1	13.6±16.8	169.27	<0.01
最低 SaO ₂ (%)	83.4±20.5	85.0±7.0	81.3±6.3	72.1±10.8	82.0±15.0	2.33	0.006
最低 SaO ₂ (%)分级							
正常	18(41.9)	1(3.8)	0(0)	0(0)	19(18.8)	56.30	<0.01
轻度	14(32.6)	18(69.2)	5(25)	1(8.3)	38(37.6)		
中度	7(16.3)	6(23.1)	15(75)	8(66.7)	36(35.6)		
重度	4(9.3)	1(3.8)	0(0)	3(25)	8(7.9)		

表 2 不同 AHI 严重程度患者 ESS 评分数据分析比较

变量	单纯鼾症	OSAHS			合计	F/χ^2	P
		轻度	中度	重度			
ESS 评分	5.0±3.7	5.2±4.5	5.2±4.6	10.1±5.2	5.7±4.5	4.71	0.004
Epwort 评价							
正常	34(79.1)	19(73.1)	17(85.0)	3(25.0)	73(72.3)	20.87	0.013
瞌睡	7(16.3)	4(15.4)	1(5.0)	4(33.3)	16(15.8)		
过度瞌睡	1(2.3)	2(7.7)	1(5.0)	4(33.3)	8(7.9)		
危险性瞌睡	1(2.3)	1(3.8)	1(5.0)	1(8.3)	4(4.0)		

表 3 不同 AHI 严重程度患者 PSQI 评分数据分析比较

变量	单纯鼾症	OSAHS			合计	F/χ^2	P
		轻度	中度	重度			
PSQI 总分	3.5±2.4	4.2±2.4	3.8±2.5	3.9±2.8	3.8±2.5	0.53	0.662
总分评价							
很好	36(83.7)	19(73.1)	17(85.0)	10(83.3)	82(81.2)	3.30	0.770
还行	6(14)	7(26.9)	3(15.0)	2(16.7)	18(17.8)		
一般	1(2.3)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1.0)		
很差	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)		

表 4 不同最低血氧饱和度患者睡眠指数变化情况($\bar{x}\pm s$)

组别	n	AHI	ESS	PSQI
无低氧血症	19	1.7±1.5	6±3	4±2
轻度	38	9.2±7.6	5±5	4±2
中度	36	21.8±17.0	6±5	4±3
重度	8	26.1±35.2	8±6	3±2
合计	101	13.6±16.8	6±5	4±2
F		10.95	1.58	9.98
P		<0.01	0.199	0.407

3 讨 论

OSAHS 是指睡眠时上气道塌陷阻塞引起呼吸暂停和低通气,通常伴有打鼾、睡眠结构紊乱,频繁发生血氧饱和度下降,白天嗜睡、注意力不集中等病症,并可能导致高血压、冠心病、糖尿病Ⅱ型等多器官多系统损害^[5-6]。国内研究调查提示

32.2%的鼾症患者和 18.85%的 OSAHS 患者有鼻部疾病^[7]。随着医患模式的改变和对 OSAHS 疾病更深的认识,患者主观感受越来越受到关注。那么选择一种科学、简便而且准确评估患者的主观感受的程度显得非常重要。本研究观察不同程度的 OSAHS 利用 PSG、ESS 和 PSQI 之间的关系。

ESS 是 1990 年澳大利亚墨尔本 Epworth 医院的睡眠研究中心设计的^[8-9],是一种用于评估主观嗜睡程度的调查问卷表。该表采用数字化分析系统,由受试者对最近在类似的情况下出现嗜睡经历的回忆,对静坐、平卧、看电视、坐车等多种不同状态下的嗜睡严重程度进行评分,根据总的得分评价患者白天嗜睡严重程度。ESS 是一种方便而且易于操作的调查问卷表,适用于 OSAHS 患者的调查应用^[10]。本研究发现重度 OSAHS 的 ESS 高于单纯鼾症、轻、中度 OSAHS 患者,本研究可以看出重度 OSAHS 的白天瞌睡程度要更为明显,ESS 在一定的程度上可以反映不同严重程度的 OSASH 夜间睡眠情况。但 ESS 并不能区分单纯鼾症和轻、中度 OSAHS 患者睡眠情况,也就

是说 ESS 可以反映 OSAHS 的严重程度,但不能诊断 OSAHS 患者。

本研究显示,OSAHS 患者的 ESS 评分与 AHI 及最低 SaO₂ 呈负相关。ESS 评分越高,阻塞越严重,仰卧位是阻塞明确,而非仰卧位的阻塞程度不明显;ESS 评分越高,最低 SaO₂ 越低,夜间缺氧越严重。国内外有文献报道 PSQI 能够综合反映睡眠的质和量,且与多导睡眠脑电图测试结果有较高的相关性^[11-12],本研究观察 PSQI 指标与鼻源性 OSAHS 没有相关性,与 OSAHS 患者严重程度有关,需要进一步的大样本研究证实。因此,本研究认为可以用 ESS 对可疑 OSAHS 患者进行初筛,进而采用多导睡眠图检测及治疗提供较客观的临床依据,尤其适合在门诊、社区、基层医院调查,也有利于今后 OSAHS 的大样本流行病学研究。

参考文献

[1] 潘凤锦,刘建红,谢宇萍,广西地区中年打鼾者简单三参数筛查 OSAHS 的多中心研究[J]. 中华医学杂志,2015,95(2):100-105.

[2] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness;the Epworth sleepiness scale[J]. Sleep,1991,14(6):540-545.

[3] Buysse DJ, Hall ML, Strollo PJ, et al. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample[J]. J Clin Sleep Med,2008,4(6):563-571.

[4] 路桃影,李艳,夏萍.匹兹堡睡眠质量指数的信度及效度分析[J]. 重庆医学,2014,43(3):260-263.

• 经验交流 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.028

[5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会咽喉学组.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊断和外科治疗指南[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,44(2):95-96.

[6] 陈宝元,何权瀛.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的系统性损害[J]. 中华医学杂志,2012,92(18):1225-1227.

[7] 周敬,鲁沈源,励雯静等.148 例鼾症及阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征危险因素的分析[J]. 复旦学报(医学版),2010,37(2):207-210.

[8] 彭莉莉,李进让,孙建军. Epworth 嗜睡量表简体中文版信度和效度评价[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志 2011,46(1):44-49.

[9] 彭易坤,胡德峰,吴欣华.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者双侧鼻腔扩容术前后鼻腔通气程度主客观的变化[J]. 武汉大学学报(医学版),2015,36(6):952-955.

[10] 刘志青,傅柳英.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者抑郁状况及相关因素分析[J]. 中南大学学报(医学版),2010,35(10):1106-1111.

[11] 戴艳梅,梁晓波.四种量表对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者心理状况的评价[J]. 天津护理,2013,21(1):9-11.

[12] Mariman A, Vogelaers D, Hanoulle L, et al. Validation of the three-factor model of the PSQI in a large sample of chronic fatigue syndrome(CFS) patients[J]. J Psychosom Res,2012,72(2):111-113.

(收稿日期:2016-04-11 修回日期:2016-05-24)

伴有 t(8;21)急性髓系白血病的特征及预后因素分析*

宋立孝,陶善东,张丽娟,丁邦和,何正梅,王春玲[△],于 亮
(南京医科大学附属淮安第一医院血液科 223300)

【摘要】 目的 探讨伴有 t(8;21)染色体异常的急性髓系白血病(AML)临床及实验室特征,并对预后因素进行分析。**方法** 分析 28 例 t(8;21)AML 患者,主要包括:临床特征、外周血象、AML1/ETO 融合基因、免疫分型、细胞遗传学、治疗经过,并根据染色体核型特征,分为单纯 t(8;21)组及附加染色体核型异常组进行比较。**结果** 28 例 t(8;21)AML 患者,M2 25 例,M4 1 例,M5 2 例;单纯组 15 例,伴附加染色体异常组 13 例(其中伴性染色体缺失 9 例,9q- 3 例,11q- 1 例);两组在年龄、性别、免疫表型、完全缓解率未见明显异常,初诊时白细胞计数、是否伴附加染色体核型异常、缓解后是否选择大剂量阿糖胞苷巩固对预后有影响。**结论** t(8;21)多见于 M2 患者,伴附加染色体异常者生存期短,缓解后使用大剂量阿糖胞苷的方案化疗对总体生存有益。

【关键词】 t(8;21);核型分析;预后;白血病;急性

【中图分类号】 R557.3 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1671-8348(2016)32-4551-04

急性髓系白血病(AML)是成人急性白血病中最常见的类型,伴 t(8;21)的 AML 是最常见的 AML,约占成人原发 AML 的 6%^[1],主要出现在 M2 型 AML,亦可见于 M4、M5 等其他 AML,被 WHO 分类归为预后良好的一类白血病,化疗完全缓

解率(CR)可达 80%^[2],较正常核型和其他异常染色体核型可获得更长的生存期^[3],文献报道采用含大剂量阿糖胞苷治疗患者 5 年总生存率可达 50%~60%^[4],但近年来越来越多的研究发现,t(8;21)AML 存在一定的异质性,部分患者化疗效果

* 基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK20141254);江苏省“六大人才高峰”人才培养资助项目(WSN-099);江苏省“333 工程”培养资金资助项目(BRA2015152);淮安市血液病重点实验室(HAP201423)。

作者简介:宋立孝(1983—),主治医师,在读博士,主要从事恶性血液病的基础与临床研究。 △ 通讯作者,E-mail:wcl6506@163.com。

差,病情易复发,预后不佳^[5],且多数 t(8;21)AML 常伴有附加染色体异常,其对患者预后的影响尚无定论,本文通过对 28 例 AML 伴 t(8;21)患者的临床特征、外周血象、AML1/ETO 融合基因、免疫分型、细胞遗传学、治疗经过等进行回顾性分析,以了解影响患者生存率的主要因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 28 例患者为本院 2010 年 6 月至 2014 年 7 月收治的住院病例,所有患者均进行了形态学、细胞化学、免疫分型、细胞遗传学和(或)AML1/ETO 融合基因的分子生物学检查,符合 WHO 分类的 AML 伴 t(8;21)。随访截止至 2015 年 6 月 30 日,中位随访时间 14(1~57)个月。28 例 t(8;21)AML 患者中,男 22 例,占 78.6%,女 6 例,占 21.4%,年龄 13~75 岁,中位年龄 40 岁,发病时中位白细胞计数 $17.34 \times 10^9/L$ [$(1.06 \sim 172.92) \times 10^9/L$],中位血红蛋白水平 67 g/L [$(27 \sim 155)g/L$],中位血小板计数 $25 \times 10^9/L$ [$(4 \sim 110) \times 10^9/L$]。

1.2 方法

1.2.1 骨髓细胞学 28 例患者按照 FAB 或 WHO 诊断标准进行诊断和分型。

1.2.2 AML1/ETO 融合基因检测 采用 RT-PCR 方法,PCR 产物在 20 g/L 琼脂糖凝胶上进行电泳,扫描并分析结果。

1.2.3 免疫分型分析 EDTA 抗凝管收集新鲜骨髓液,采用流式细胞仪和单克隆抗体检测白血细胞膜表面抗原,以抗原阳性率大于 20%为阳性标准。

1.2.4 染色体核型分析 标本取自患者初诊时骨髓,按照常规染色体制备,G 显带技术处理分析,依据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN)》(2005)进行染色体核型描述,每例分析 20 个中期细胞。

1.2.5 治疗方法 28 例患者采用含标准剂量 Ara-C 的化疗方案进行诱导治疗,方案包括 DA、MA、HA、IA [D 为柔红霉素($45 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$),M 为米托蒽醌($8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$),H 为高三尖杉酯碱($2.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 7 \text{ d}$),I 为去甲氧柔红霉素($8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$),A 为 Ara-C($100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 7 \text{ d}$)。缓解后采用含标准剂量 Ara-C($100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 7 \text{ d}$)或大剂量 Ara-C 的方案($3 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,每 12 小时 1 次 $\times 3 \text{ d}$)巩固治疗。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件,两组计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 生存分析法,多因素分析采用 Cox 回归模型,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验室检测结果

2.1.1 28 例患者分型 按照 FAB 或 WHO 诊断标准进行诊断和分型,其中 M2 25 例(占 79%),M4 1 例,M5 2 例。

2.1.2 AML1/ETO 融合基因检测 结果提示:均为阳性。

2.1.3 20 例免疫分型分析示 13 例表达 CD13⁺ (65%),CD34⁺ 18 例 (90%),CD33⁺ 12 例 (60%),HLA-DR⁺ 18 例 (90%),CD117⁺ 7 例(35%)。

2.1.4 染色体核型分析 28 例患者中,15 例(53.6%)为单纯 t(8;21),13 例(46.4%)为附加染色体异常,其中 9 例(32.1%)为伴 Y 染色体丢失,3 例(10.9%)伴 9q-,1 例为 11q-,见表 1。

2.2 疗效分析 28 例患者中,5 例确诊后放弃治疗,23 例进行诱导缓解治疗,1 疗程完全缓解(CR)率为 52.1%(12/23),

化疗过程中因感染及出血死亡 3 例,20 例进行第 2 疗程化疗,2 疗程 CR 率为 90%(18/20),CR 后有 2 例选择自体造血干细胞移植,其中 1 例因复发死亡。18 例 CR 后巩固化疗的患者分为标准化疗组(8 例)和大剂量阿糖胞苷(HDAC)化疗组(10 例),其中 HDAC 3 年总生存率(OS)为(45.3 ± 3.8)%,高于标准化疗组(21.9 ± 5.4)%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 13 例伴附加染色体异常 t(8;21)AML 患者临床特征及细胞遗传学特点

序号	性别/年龄	临床诊断	染色体核型
1	男/29	AML-M2	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)/46,XY
2	男/35	AML-M2	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)/46,XY
3	男/30	AML-M2	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)/46,XY
4	男/13	AML-M2	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)/46,XY
5	男/57	AML-M2	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
6	男/50	AML-M2	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
7	男/43	AML-M2	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)/46,XY
8	男/32	AML-M2	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)/46,XY
9	男/42	AML-M4	46,XY,t(8;21)(q22;q22)/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)/46,XY
10	男/31	AML-M2	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q13;22),+mar(6)
11	男/25	AML-M2	46,XY,t(8;21)(q22;q22),46,XY,t(8;21),del(9)(q13;22)
12	女/19	AML-M2	46,XY,del(9)(q13;22),t(8;21)(q22;q22)
13	男/37	AML-M5	46,XY,t(8;21),11q-

表 2 28 例 t(8;21)AML 患者单因素生存分析结果($\bar{x} \pm s$)

影响因素	OS 期(月)	<i>P</i>
性别		
男	35.3±9.5	0.380 1
女	32.1±7.2	
起病时白细胞数		
<20×10 ⁹ /L	45.2±7.5	0.032 8
>20×10 ⁹ /L	23.6±5.9	
起病时血红蛋白		
<60 g/L	35.1±8.3	0.067 1
>60 g/L	48.4±7.1	
起病时血小板		
<25×10 ⁹ /L	43.2±10.5	0.651 7
>25×10 ⁹ /L	49.1±6.3	
染色体核型		
单纯 t(8;21)	47.2±6.8	0.023 1
附加染色体	20.5±5.1	
治疗方案		
标准剂量	21.2±7.8	0.036 2
HDAC	45.7±8.6	

2.3 影响生存因素分析 单因素生存分析:性别、起病时的血

红蛋白水平、血小板计数等因素与预后无相关性,实验室检查:免疫分型示:CD13、CD33、CD117、HLA-DR、CD34 与预后无相关性,而发病时的白细胞计数大于 $20 \times 10^9/L$,伴附加染色体异常是影响患者 OS 的不良预后因素,见表 2。多因素生存分析:将发病时的白细胞数、染色体核型、巩固方案等 3 项指标进行多因素分析,结果发现起病时白细胞数、染色体核型、巩固时含 HDAC 的方案均对 OS 有影响($P=0.005, 0.010, 0.002$)。

3 讨 论

t(8;21)AML 是一种特殊的白血病亚型,具有独特的生物遗传学特征,累及 8 号染色体的 ETO 基因和 21 号染色体上的 AML1 基因发生重排,形成 AML1-ETO 融合基因,主要出现在 M2 型 AML,本组患者 M2 型 AML 占 79%,与文献报道相符^[6]。t(8;21)AML 多伴有附加染色体异常,如-X/-Y,9q-,+8,+7 或-7 及复杂核型,较常见的是伴性染色体丢失;9q-,+8,+7 或-7 及复杂核型等染色体变异相对少见,Gmidene 等^[7]报道:57.2%的 t(8;21)AML 患者伴有附加染色体异常,最常见的为性染色体丢失(35%)、9q-,+8,国内多家单位也有类似的报道^[8-9],本组中 46.4%患者为 t(8;21)易位伴附加染色体异常,与研究结果^[10]较一致。在伴附加染色体异常患者中,最常见的染色体异常为伴 Y 染色体丢失(32.1%),其次是 9q-(10.9%),该结果与刘旭平等^[11]报道接近,在其报道中,还检测出+4,+8 等少见重现性异常,而本研究可能因为病例数少,未检测到。随着年龄增长,健康老年男性可以出现随机性的 Y 染色体丢失,有研究发现,t(8;21)AML 患者性染色体丢失非常常见,约 56%的男性患者丢失一条 Y 染色体^[12],本组病例中伴有 Y 染色体丢失的男性患者有 9 例(40.9%),中位年龄 36 岁(13-57 岁),患者年龄偏小,Y 染色体丢失原因可能为附加于 t(8;21)的克隆性异常而非 Y 染色体的随机丢失。

在 AML 的危险度分层中,t(8;21)被认为是预后较好的类型,对于 t(8;21)AML 的预后影响因素,尤其是附加染色体对预后的影响,目前仍存在争议,Nguyen 等^[13]认为 t(8;21)AML 预后与核型是否伴有复杂异常无关,Lin 等^[14]报道 56 例 t(8;21)AML 患者,单纯 t(8;21)组与附加染色体异常组 5 年总体生存率无明显差异。而 Schlenk 等^[15]提到伴有性染色体丢失是预后不良的因素,对患者总体生存不利,赖悦云等^[8]对 72 例患者的研究发现伴附加染色体异常提示患者预后不良。本研究发现,染色体核型与 t(8;21)AML 患者预后有关,伴附加染色体异常患者预后差。另外本研究还发现患者初发时的白细胞计数与预后有关,白细胞计数大于 $20 \times 10^9/L$ 患者生存期短,原因可能与大量白血病细胞积聚于外周血,易导致血管栓塞、出血,化疗后白细胞溶解破坏,释放多种促凝物质,黏附分子等,易引起 DIC、ARDS、高尿酸血症等急性肿瘤溶解综合征有关^[16]。

作为细胞周期特异性抗肿瘤药物,阿糖胞苷(Ara-C)适合于治疗细胞增殖活跃,增殖周期较短的恶性血液肿瘤,主要作用细胞周期 S 期,Ara-C 用于治疗急性白血病已有 40 余年的历史,尤其在 20 世纪 90 年代提出的以中、大剂量 Ara-C 为主治疗急性髓系白血病的化疗方案,明显缩短了维持化疗时间,提高了患者的缓解率,延长了无病生存时间。一般认为 t(8;21)AML 患者化疗缓解率高,化疗缓解后 HDAC 巩固可使患者获得较高的 5 年生存率,为一组预后较好的类型。Tomizawa 等^[17]研究发现,HDAC 缓解后巩固治疗可延长生存期。本研究比较了 HDAC 组和标准化疗组,结果显示 HDAC 的 3 年

OS 明显高于标准化疗组,故缓解后多疗程的 HDAC 方案巩固,能明显改善患者的预后,但本研究病例数偏少,仍需扩大样本进一步研究。

综上所述,本研究结果提示,t(8;21)AML 多伴有附加染色体异常,附加染色体异常患者生存期短,且合并高白细胞计数提示预后不良,采用 HDAC 的方案巩固治疗能提高远期疗效。

参考文献

- [1] Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B(CALGB 8461)[J]. *Blood*, 2002, 100(13): 4325-4336.
- [2] Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study[J]. *Blood*, 2000, 96(13): 4075-4083.
- [3] Mrozek K, Heinonen K, Bloomfield CD. Prognostic value of cytogenetic findings in adults with acute myeloid leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2000, 72(3): 261-271.
- [4] Appelbaum FR, Kopecky KJ, Tallman MS, et al. The clinical spectrum of adult acute myeloid leukaemia associated with core binding factor translocations[J]. *Br J Haematol*, 2006, 135(2): 165-173.
- [5] Numata A, Fujimaki K, Aoshima T, et al. Retrospective analysis of treatment outcomes in 70 patients with t(8;21) acute myeloid leukemia[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2012, 53(7): 698-704.
- [6] Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization(WHO) classification of the myeloid neoplasms[J]. *Blood*, 2002, 100(7): 2292-2302.
- [7] Gmidene A, Sennana H, Wahchi I, et al. Cytogenetic profile of a large cohort of Tunisian de novo acute myeloid leukemia[J]. *Hematology*, 2012, 17(1): 9-14.
- [8] 赖悦云, 邱镜滢, 江滨, 等. t(8;21)急性髓性白血病特征和预后分析(英文)[J]. *中国实验血液学杂志*, 2005, 13(5): 733-740.
- [9] 牧启田, 陈志妹, 楼基余, 等. 154 例 t(8;21)急性髓系白血病遗传学分析[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2010, 39(3): 236-240.
- [10] 沈军, 马亮, 钟明华, 等. 伴 t(8;21)易位急性髓细胞白血病实验室及临床特点分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2014, 29(2): 130-133.
- [11] 刘旭平, 薛艳萍, 刘世和, 等. 成人急性髓系白血病 189 例伴有 t(8;21)的遗传学特点及预后分析[J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(11): 918-921.
- [12] Peterson LF, Boyapati A, Ahn EY, et al. Acute myeloid leukemia with the 8q22; 21q22 translocation: secondary mutational events and alternative t(8;21) transcripts[J]. *Blood*, 2007, 110(3): 799-805.

[13] Nguyen S,Leblanc T,Fenaux P,et al. A white blood cell index as the main prognostic factor in t(8;21)acute myeloid leukemia (AML): a survey of 161 cases from the French AML Intergroup[J]. Blood, 2002, 99(10): 3517-3523.

[14] Lin P,Chen L,Luthra R,et al. Acute myeloid leukemia harboring t(8;21)(q22;q22): a heterogeneous disease with poor outcome in a subset of patients unrelated to secondary cytogenetic aberrations[J]. Mod Pathol, 2008, 21(8):1029-1036.

[15] Schlenk RF,Benner A,Krauter J,et al. Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia;a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(18): 3741-3750.

[16] 方艳红,刘红星,童春容. 89 例成人融合基因 AML1/ETO 阳性急性髓系白血病长期生存分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2009, 17(3): 750-755.

[17] Tomizawa D,Tabuchi K,Kinoshita A,et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine are effective for childhood acute myeloid leukemia; long-term outcome of the children with AML treated on two consecutive trials of Tokyo Children's Cancer Study Group [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 49(2): 127-132.

(收稿日期:2016-04-14 修回日期:2016-05-27)

• 经验交流 • doi:10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2016. 32. 029

曲美他嗪联合运动康复治疗老年慢性心力衰竭的疗效分析*

吴依霖¹, 黄 伟^{2△}

(1. 大理大学临床医学研究生学院, 云南大理 671000; 2. 大理大学昆明附属医院老年病科, 昆明 650000)

【摘要】 目的 探讨曲美他嗪联合运动康复对老年慢性心力衰竭患者的心率变异性(HRV)疗效影响。**方法** 81 例老年慢性心力衰竭患者随机分为曲美他嗪组(27 例)、运动康复组(27 例)和曲美他嗪联合运动康复治疗组(27 例)。曲美他嗪组予口服曲美他嗪 20 mg, 3 次/天, 运动康复组根据个体心肺运动试验结果制订运动处方治疗, 联合治疗组采用两者联合治疗。分析 3 组患者治疗前及治疗 3、6 个月的 HRV、左室射血分数(LVEF)和 6 min 步行距离(6MWD)。**结果** 联合治疗组与运动康复组比较: HRV 时域指标即 24 h 内全部窦性心搏 QRS 波间距离(RR)间期的标准差(SDNN)、24 h 内连续 5 min 一段的正常 RR 间期平均值的标准差(SDANN)增加[组间差异分别为(30. 42±8. 45)ms、(31. 70±6. 74)ms, $P<0. 05$]; LVEF 及 6MWD 指标增加($P<0. 05$)。联合治疗组与曲美他嗪组比较: SDANN 增加[组间差异为(37. 98±6. 74)ms, $P<0. 05$]; LVEF 及 6MWD 指标增加($P<0. 05$)。**结论** 联合治疗可使老年慢性心力衰竭患者获得更多裨益。

【关键词】 慢性心力衰竭; 曲美他嗪; 运动康复; 心率变异性; 老年人

【中图分类号】 R541. 6 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1671-8348(2016)32-4554-05

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种心脏血管疾病终末阶段的危重临床综合征,严重影响老年心血管患者的生存预后。心脏康复是改善心脏疾病预后的综合二级预防方案,运动康复是主要的内容^[1]。运动康复已证实具有提高患者的运动耐力、改善内皮功能、降低交感神经张力等效能;但是否具有提高心排出量、改善左室重构的效果尚无定论^[2-3]。另一方面,近年多篇荟萃分析亦说明在 CHF 患者上应用曲美他嗪可以改善患者心功能^[4-6]。本文以曲美他嗪药物治疗、运动康复及两者联合治疗为干预措施,目的在于观察三者对老年 CHF 患者心率变异性、心功能的临床影响并初步探讨可能的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取云南省第三人民医院老年病科 2013 年 10 月至 2014 年 10 月收治的稳定老年 CHF 患者 81 例(男 39 例,女 42 例),平均年龄 75 岁。入选病例均符合 2014 中华医学会分会 CHF 诊断标准。根据相关的 CHF 运动康复指南,患者同时满足:不患有严重的肝、肾疾病或影响运动的肌肉关节疾病;纽约心脏病协会(NYHA)心功能在Ⅱ~Ⅲ;左室射血分数(LVEF)在 30%~45%;排除 CHF 患者运动康复的禁忌证(包括新发房颤、有外科适应证的返流性心脏瓣膜病等)。患者随机分成曲美他嗪组 27 例、运动康复组 27 例和联合治疗组

27 例。研究对象取得受试对象的知情同意。3 组性别、年龄、动态心电图指标、纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级、LVEF、6 min 步行距离(6MWD)等基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0. 05$),具有可比性,见表 1。

表 1 3 组的一般资料比较

项目	曲美他嗪组 (n=27)	运动康复组 (n=27)	联合组 (n=27)
性别(男/女, n/n)	13/14	13/14	13/14
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	75. 2±6. 3	76. 5±5. 2	74. 5±4. 8
心功能分级($\bar{x}\pm s$)	3. 1±0. 2	3. 1±0. 3	3. 2±0. 3
LVEF($\bar{x}\pm s$, %)	35. 3±5. 1	35. 5±4. 8	34. 1±4. 5
6MWD($\bar{x}\pm s$, m)	169. 3±37. 8	139. 0±43. 1	156. 4±41. 8
冠心病(n)	21	19	20
高原性心脏病(n)	19	18	17
糖尿病(n)	8	5	6
药物使用率(%)			

* 基金项目:云南省高层次卫生技术人才培养专项经费(D-201218)。 作者简介:吴依霖(1985—),在读硕士,主要从事老年心血管疾病的

研究。 △ 通讯作者, E-mail: hw797@qq. com。

续表 1 3 组的一般资料比较(̄x±s)			
项目	曲美他嗪组 (n=27)	运动康复组 (n=27)	联合组 (n=27)
ACEI	88.9	92.6	85.2
ARB	11.1	7.4	14.8
β受体阻滞剂	70.4	74.1	66.7
地高辛	66.7	55.6	63.0
利尿剂	88.9	85.2	96.3

ACEI:血管紧张素抑制剂;ARB:血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂。

1.2 方法 3 组老年 CHF 患者均按 2014 中华医学会分会 CHF 诊断治疗指南予标准化治疗:控制血压达标、药物抗心衰治疗[血管紧张素转化酶抑制剂(ACED)或血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)、β受体阻滞剂、利尿剂、地高辛]。β受体阻滞剂为琥珀酸美托洛尔缓释片(选择性 β₁ 受体阻滞剂),剂量为 11.875~95.000 mg/d,控制患者静息心室率在 55~65 次/分。曲美他嗪组在标准化治疗基础上加用口服曲美他嗪片(北京万生药业有限责任公司),每次 20 mg,3 次/天。运动康复组则根据相关慢性心力衰竭运动指南及个体心肺运动测试结果制订合适的运动康复处方治疗^[2]。采用定期随访、医生监督下社区或家庭为主的运动锻炼,以有氧运动快步行走为主要运动方式;运动强度为 60%~80% 心率储备(heart rate reserve, HRR),使用运动测心率手表监测运动强度,运动前后予 5~10 min 呼吸运动及伸展运动;运动时间为 30 min,频率为 3~4 次/周。联合治疗组予口服曲美他嗪 20 mg,3 次/天联合运动康复治疗。

1.3 评估指标 在试验前及试验进行的第 3、6 个月测定受试对象的动态心电图、心脏彩超及 6MWD。动态心电图采用随身携带的三导联 holter 记录仪,使用相关系统进行分析,受试对象在检查当天需避免过度劳累、精神紧张、饮用咖啡或者失眠等,保持正常的日常活动。剔除非窦性心律搏动(如阵发性房颤、起搏心律、室性早搏等),符合有效记录时间达到 20 h 以

上且窦性心律须占 80% 以上才能纳入统计结果,本研究选择以下心率变异性(heart rate variability, HRV)观察指标:(1)RR,为两个窦性心搏 QRS 波间距离(单位为 ms);(2)时域指标,SDNN 为 24 h 内全部窦性 RR 间期的标准差(单位为 ms),SDANN 为 24 h 内连续 5 min 一段的正常 RR 间期平均值的标准差(单位为 ms),rMSSD 为相邻 RR 间期之差的均方根值(单位为 ms),PNN 50%为相邻 RR 间期差值大于 50 ms 的心搏数占总 RR 间期数的百分比;(3)频域指标,LH 为频段 0.04~0.15 Hz 的频谱成分,HL 为 0.15~0.40 Hz 的频谱成分。心脏彩超则使用飞利浦 CX50 彩色多普勒超声诊断仪,患者采取仰卧体位并由 Simpon 公式计算出左室射血分数。

1.4 统计学处理 统计分析采用 SPSS 13.0 分析软件,正态分布计量资料以 ̄x±s 表示,非正态分布资料以 M(P₂₅, P₇₅) 表示,重复测量两次以上的组间计量资料比较应用单因素重复测量方差分析(重复因素为时间),两两比较采用 LSD-*t* 检验;每个组治疗前后的比较应用配对 *t* 检验;以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组试验前后的数据比较

2.1.1 曲美他嗪组患者治疗后的第 3、6 个月 心率变异时域指标 SDNN、SDANN 较治疗前升高,但治疗后第 6 个月较治疗前比较两者差异无统计学意义(*P* > 0.05);心功能指标 LVEF 和 6MWD 较治疗前增加(*P* < 0.05),见表 2。

2.1.2 运动康复组患者治疗后的第 3、6 个月 心率变异各指标中只有频域指标 HF 较治疗前比较升高(*P* < 0.05);LVEF 较治疗前差异统计学无意义(*P* > 0.05);6MWD 较治疗前增加(*P* < 0.05),见表 3。

2.1.3 联合治疗组患者治疗后的第 3、6 个月 心率变异指标时域指标 SDNN、SDANN 和频域指标 HF 均较治疗前增加(*P* < 0.05);心功能指标 LVEF 及 6MWD 均较治疗前有改善(*P* < 0.05),见表 4。

表 2 曲美他嗪组患者治疗 3、6 个月与入院时各项指标比较(̄x±s)										
时间	RR(ms)	SDNN(ms)	SDANN(ms)	rMSSD(ms)	PNN 50%(ms)	LF(Hz)	HF(Hz)	LVEF(%)	6MWD(m)	
治疗前	877.32±230.82	102.15±39.76	80.84±20.07	44.91±18.08	6.18±4.26	512.99±212.61	172.06±91.22	36.15±3.65	175.96±38.89	
第 3 个月	871.29±255.89	116.98±28.08	89.48±17.93	44.47±15.52	6.49±3.50	538.79±220.81	176.19±85.98	41.77±4.78	288.79±23.73	
第 6 个月	860.59±177.51	104.38±36.42	84.14±14.91	46.02±17.46	6.64±2.49	517.22±191.97	184.08±86.46	42.92±5.38	339.00±25.00	
<i>P</i> ₁	0.723	0.000	0.000	0.665	0.233	0.135	0.444	0.000	0.000	
<i>P</i> ₂	0.236	0.171	0.098	0.591	0.296	0.743	0.245	0.000	0.000	

*P*₁:治疗前与治疗第 3 个月比较;*P*₂:治疗前与治疗第 6 个月比较。

表 3 运动康复组患者治疗 3、6 个月与入院时各项指标比较(̄x±s)										
时间	RR(ms)	SDNN(ms)	SDANN(ms)	rMSSD(ms)	PNN 50%(ms)	LF(Hz)	HF(Hz)	LVEF(%)	6MWD(m)	
治疗前	888.29±134.95	91.53±30.94	90.45±22.43	42.62±17.72	8.07±3.50	477.89±221.62	151.55±85.82	36.26±4.13	138.31±35.24	
第 3 个月	902.56±168.17	94.09±27.49	90.85±27.59	42.58±14.92	8.31±3.85	508.21±182.50	284.10±157.90	36.09±3.61	287.48±94.67	
第 6 个月	916.25±199.50	87.46±31.34	91.98±23.87	40.98±14.20	7.87±3.25	478.34±203.44	246.47±126.95	36.83±3.38	328.55±55.06	
<i>P</i> ₁	0.146	0.243	0.816	0.980	0.231	0.170	0.000	0.244	0.000	
<i>P</i> ₂	0.073	0.071	0.405	0.253	0.226	0.972	0.000	0.072	0.000	

*P*₁:治疗前与治疗第 3 个月比较;*P*₂:治疗前与治疗第 6 个月比较。

表 4 联合组患者治疗 3、6 个月与入院时各项指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

时间	RR(ms)	SDNN(ms)	SDANN(ms)	rMSSD(ms)	PNN 50%(ms)	LF(Hz)	HF(Hz)	LVEF(%)	6MWD(m)
治疗前	806.07±200.94	91.36±31.46	89.77±32.29	50.86±19.17	6.59±2.65	546.53±134.22	147.32±65.20	34.24±3.53	164.54±41.92
第 3 个月	814.68±252.81	134.33±30.64	128.14±30.34	49.49±20.23	6.80±2.36	536.00±135.13	215.67±97.01	46.08±4.97	354.55±66.01
第 6 个月	779.45±156.27	138.64±25.41	150.48±31.92	50.54±16.10	6.56±2.61	529.83±129.06	226.70±82.41	49.96±4.82	376.04±55.78
P_1	0.641	0.000	0.000	0.423	0.092	0.456	0.000	0.000	0.000
P_2	0.061	0.000	0.000	0.834	0.821	0.396	0.000	0.000	0.000

P_1 :治疗前与治疗第 3 个月比较; P_2 :治疗前与治疗第 6 个月比较。

表 5 3 组间治疗前后的各项指标多重比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	RR(ms)	SDNN(ms)	SDANN(ms)	rMSSD(ms)	PNN 50%(ms)	LF(Hz)	HF(Hz)	LVEF(%)	6MWD(m)
曲美他嗪组-运动康复组									
$\bar{x}\pm s/M(P_{25},P_{75})$	-60.00(-106.50,25.50)	16.81±8.45	17.00(5.00,23.00)	3.00(-3.00,8.00)	-1.65±0.86	35.00(-11.50,90.50)	-49.93±26.20	3.89±1.15	16.47±13.63
95%CI	-138.81~73.55	-0.004~33.62	-19.68~7.14	-5.78~11.93	-3.35~0.058	-61.20~139.91	-102.23~2.38	1.60±6.18	-10.68~43.62
P	0.542	0.050	0.355	0.491	0.058	0.472	0.061	0.001	0.231
联合治疗组-运动康复组									
$\bar{x}\pm s/M(P_{25},P_{75})$	-102.30±53.33	30.42±8.45	31.70±6.74	8.24±4.45	-1.43±0.85	73.00(-45.50,148.50)	-41.17±26.27	7.03±1.15	46.93±13.63
95%CI	-208.48~3.88	13.60~47.23	18.29~45.11	-3.70~14.02	-3.14~0.27	-46.75~145.36	-93.48~11.13	4.74±9.33	19.78~74.08
P	0.059	0.001	0.000	0.250	0.098	0.340	0.121	0.000	0.001
联合治疗组-曲美他嗪组									
$\bar{x}\pm s/M(P_{25},P_{75})$	-69.66±53.33	13.61±8.45	37.98±6.74	5.16±4.45	0.40(-0.50,1.65)	46.00(-71.00,93.50)	0(-18.50,38.50)	3.14±1.15	30.46±13.63
95%CI	-175.85~36.51	-3.21~30.42	24.57~51.39	-3.70~14.02	-1.49~1.91	-81.60~110.51	-43.55~61.06	0.86±5.44	3.31~57.61
P	0.195	0.111	0.000	0.250	0.806	0.765	0.740	0.008	0.028

2.2 3 组间心率变异性指标及心功能指标的多重比较 曲美他嗪组较运动康复组比较 LVEF 增加 ($P<0.05$)。联合治疗组与运动康复组比较:心率变异性时域指标 SDNN、SDANN 增加[组间差异分别为(30.42±8.45)ms、(31.70±6.74)ms;95%CI 分别为 13.60~47.23 ms、18.29~45.11 ms, $P<0.05$];心功能 LVEF 及 6MWD 指标增加 ($P<0.05$)。联合治疗组与曲美他嗪组比较:心率变异性指标 SDANN 增加 [(37.98±6.74)ms,95%CI 为 24.57~51.39 ms, $P<0.05$];心功能 LVEF 及 6MWD 指标增加 ($P<0.05$),见表 5。

3 讨 论

CHF 的发病机制中,自主神经系统的紊乱也是其中重要的因素之一,包括交感神经的增高及迷走神经的下降^[7-8]。HRV 反映在心电记录上的窦性心律连续起搏间的时长变化,主要意义在于评估自主神经对心脏的控制变化,是临床上一项易操作无创性指标,是近年来心电图应用史上的热点之一^[9],与心血管疾病尤其是急性心肌梗死及心力衰竭后的病死率、恶性心律失常和猝死密切相关^[8,10-13],近期亦有研究表明降低的 HRV 与急性冠脉综合征早期的抑郁^[14]、多器官功能衰竭综合征^[15]的炎症播散程度相关。时域指标 SDNN 及 SDANN 在预测治疗后的失代偿心力衰竭患者存活率及死亡风险方面有很重要的作用。根据相关文献报道,CHF 患者中,SDNN 数值越低,相对危险度越高,每年病死率越高^[12];增高 SDNN 数值,病死率下降^[13]。本研究发现,曲美他嗪联合以快走为运动方式的有氧运动康复治疗较单一的药物治疗或运动康复治疗均能使老年 CHF 患者心率变异指标 SDNN、SDANN 得到不同程度的改善,这对提高患者的长期存活率及降低死亡风险有一定的裨益。同时,联合治疗较单一运动或单一曲美他嗪治疗均能

提高 CHF 患者的 LVEF 及 6MWD,患者的心功能及活动量的增加对于患者在日常生活中的症状改善(包括呼吸困难、喘息、疲乏等)也起到一定的作用。

曲美他嗪作为 CHF“代谢治疗”的一个代表药物,近年来关于曲美他嗪在 CHF 中的应用研究均说明曲美他嗪对 CHF 患者有提高 LVEF、改善纽约心功能分级、降低 BNP、CRP 等作用^[4-6,16],但是否降低全因病死亡率及提高运动时间尚无共识^[4-6]。Gunes 等^[17]则发现在以缺血为病因的心力衰竭患者中加用曲美他嗪的优化药物治疗能使患者的 SDNN、SDANN 指标增高,Cera 等^[18]则指出口服曲美他嗪能使冠状动脉缺血性患者的 QTc、Tpeak-Tend 离散度减低,这提示曲美他嗪在 CHF 中有尚未发现的抗心律失常作用。本研究结果提示曲美他嗪治疗在增加老年 CHF 患者心功能及活动量同时,心率变异指标 SDNN、SDANN 于治疗后第 3 个月得到提高,但增高的趋势并未持续至治疗后第 6 个月。

CHF 患者的运动康复是在 1980 年后期发展起来的,Coats 等^[19]首次报道,运动康复可以提高稳定的 CHF 患者的运动耐力并改善交感迷走神经平衡。近数十年来,大量临床研究已经证实运动康复能显著降低 CHF 患者的病死率及住院率和心血管事件病死率及住院率^[2,20,21]。Keteyian 等^[3]则对运动康复对于 CHF 患者的作用进行了荟萃分析并总结:运动康复提高患者的运动耐力,改善内皮功能,降低交感神经张力,提高骨骼肌力度和耐力,具有改善骨骼肌氧化酶活性等化学方面的效能。具有可能的效果有:提高心排出量,改善左室重构,改善 LVEF 及左室舒张末容量、降低血浆神经激素水平、改变骨骼肌组织学特点、抗炎作用。中等强度的有氧运动是除药物治疗外被证实的有效抑制交感神经的方法之一^[22-24],监督下的

有氧运动、阻力运动和以家庭为主的运动计划都能使 CHF 患者的 HRV 指标得到改善,包括在控制呼吸(20 次/分,代表迷走神经)、保持站立(代表交感神经)情况下的 LF/HF 比值^[8]。同时也有研究称未见运动康复的阻力训练对自主神经功能有调节作用^[22],高强度间歇运动方式较持续有氧运动方式两者均未见 HRV 指标变化^[25]。本文中发现,通过 6 个月以家庭为主的中等强度快速步行的运动康复训练方式可使老年 CHF 患者的 HRV 指标 HF 增加,余指标,包括时域的 SDNN、SDANN、PNN 50%、rMSSD 和频域指标 LH 无明显变化;患者的运动量指标 6MWD 增加,但并无伴随心功能指标 LVEF 的增加。

本研究证明口服曲美他嗪的优化药物方案联合中等强度的有氧运动康复治疗可改善老年 CHF 患者的长期预后并改善心功能,提高活动量。这对老年 CHF 患者在心脏康复过程中有一定的临床指导意义。从能量代谢方面而言,曲美他嗪通过抑制 3-酮酰辅酶 A 硫解酶(3KAT)活性,将心肌能量利用自脂肪酸氧化供能向葡萄糖氧化转化,利用有限的氧产生更多 ATP,优化心肌能量代谢;CHF 患者心肌细胞中存在“能量饥饿”,参与运动康复的 CHF 患者各器官对能量的需求更大;是否曲美他嗪满足了更高能量需求?运动康复降低了 CHF 患者循环中的儿茶酚胺,增强迷走神经活动,改善依赖内皮系统的血管舒张并调节植物神经,是否加强了曲美他嗪的抗心律失常作用?联合治疗的作用机制仍需要进一步的基础研究及探讨。

参考文献

- [1] Stephens MB. Cardiac rehabilitation[J]. Am Fam Physician, 2009, 80(9):955-959.
- [2] Papathanasiou G, Tsamis N, Georgiadou P, et al. Beneficial effects of physical training and methodology of exercise prescription in patients with heart failure[J]. Hellenic J Cardiol, 2008, 49(4):267-277.
- [3] Keteyian SJ, Pina IL, Hibner BA, et al. Clinical role of exercise training in the management of patients with chronic heart failure[J]. J Cardiopulm Rehabil Prev, 2010, 30(2):67-76.
- [4] Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure[J]. Heart, 2011, 97(4):278-286.
- [5] Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(10):913-922.
- [6] Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? [J]. PLoS One, 2014, 9(5):e94660.
- [7] Brack KE, Winter J, Ng GA. Mechanisms underlying the autonomic modulation of ventricular fibrillation initiation—tentative prophylactic properties of vagus nerve stimulation on malignant arrhythmias in heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2013, 18(4):389-408.
- [8] Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, et al. Improvements in heart rate variability with exercise therapy[J]. Can J Cardiol, 2010, 26(6):303-312.
- [9] Yang XL, Liu GZ, Tong YH, et al. The history, hotspots, and trends of electrocardiogram[J]. J Geriatr Cardiol, 2015, 12(4):448-456.
- [10] Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2013, 56(2):153-159.
- [11] Harris PRE, Stein PK, Fung GL, et al. Prognostic value of heart rate turbulence for risk assessment in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction[J]. Vasc Health Risk Manag, 2013, 9:465-473.
- [12] Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart)[J]. Circulation, 1998, 98(15):1510-1516.
- [13] Bilchick KC, Fetics B, Djoukeng R, et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure)[J]. Am J Cardiol, 2002, 90(1):24-28.
- [14] Harris PR, Sommargren CE, Stein PK, et al. Heart rate variability measurement and clinical depression in acute coronary syndrome patients: narrative review of recent literature[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2014, 10(10):1335-1347.
- [15] Schmidt H, Lotze U, Ghanem A, et al. Relation of impaired interorgan communication and parasympathetic activity in chronic heart failure and multiple-organ dysfunction syndrome[J]. J Crit Care, 2014, 29(3):367-373.
- [16] Fragasso G, Rosano G, Baek SH, et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicentre retrospective cohort study[J]. Int J Cardiol, 2013, 163(3):320-325.
- [17] Gunes Y, Guntekin U, Tuncer M, et al. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with heart failure[J]. Arq Bras Cardiol, 2009, 93(2):154-158.
- [18] Cera M, Salerno A, Fragasso G, et al. Beneficial electrophysiological effects of trimetazidine in patients with postischemic chronic heart failure[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2010, 15(1):24-30.
- [19] Coats AJ, Adamopoulos S, Meyer TE, et al. Effects of physical training in chronic heart failure[J]. Lancet, 1990, 335(8681):63-66.
- [20] O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial[J]. JAMA, 2009, 301(14):1439-1450.
- [21] Piepoli MF, Davos C, Francis DP, et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH)[J]. BMJ, 2004, 328(5 Suppl 1):

S189.

[22] McKelvie RS, Teo KK, Roberts R, et al. Effects of exercise training in patients with heart failure; the Exercise Rehabilitation Trial (EXERT)[J]. Am Heart J, 2002, 144(1): 23-30.

[23] Gademan MG, Swenne CA, Verwey HF, et al. Effect of exercise training on autonomic derangement and neurohumoral activation in chronic heart failure[J]. J Card Fail, 2007, 13(4): 294-303.

[24] Ricca-Mallada R, Migliaro ER, Piskorski J, et al. Exercise

training slows down heart rate and improves deceleration and acceleration capacity in patients with heart failure [J]. J Electrocardiol, 2012, 45(3): 214-219.

[25] Koufaki P, Mercer TH, George KP, et al. Low-volume high-intensity interval training vs continuous aerobic cycling in patients with chronic heart failure: a pragmatic randomised clinical trial of feasibility and effectiveness [J]. J Rehabil Med, 2014, 46(4): 348-356.

(收稿日期:2016-06-23 修回日期:2016-08-11)

• 经验交流 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.030

脑出血患者血清基质金属蛋白酶和氧化-抗氧化因子的动态变化研究*

匡涛¹, 刘旭², 朱家伟², 王勇²

(1. 务川昇辉医院神经外科, 贵州遵义 564300; 2. 贵州航天医院神经外科, 贵州遵义 563003)

[摘要] 目的 观察脑出血患者血清基质金属蛋白酶(MMP)、氧化-抗氧化因子的动态变化,探讨其在脑出血后神经损伤机制中的作用及其临床意义。**方法** 选择48例急性脑出血患者,测定入组时、发病后6、12、24、48 h两组血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、氧化-抗氧化因子(T-AOC),比较不同发病时间、年龄组、高血压分级、神经功能缺损程度血清MDA、SOD、T-AOC水平。检测发病后6、12、24、48、72 h,7、14 d血清MMP-2、MMP-9水平,选择60例健康体检者作为对照组。**结果** 发病后6 h内患者血清MMP-2、MMP-9、MDA即出现上升,血清T-AOC水平于发病12 h内显著高于对照组,而后又呈逐渐下降趋势($P<0.05$),SOD从发病12 h后呈逐渐下降趋势($P<0.05$)。MMP-9、MMP-2水平在脑出血后120 h达最高值,后又逐渐下降,至14 d仍显著高于对照组($P<0.05$)。脑出血发病6 h血清MMP-9、MMP-2均与血清SOD、T-AOC呈负相关,与MDA、年龄、血压分级、神经功能缺损程度呈正相关($P<0.05$)。**结论** 通过监测MMP-2、MMP-9及MDA、SOD、T-AOC水平的动态变化,可为脑出血预后及临床降压治疗提供评估预测价值。

[关键词] 脑出血;基质金属蛋白酶;氧化应激;预后

[中图分类号] R651.1

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2016)32-4558-04

脑出血是神经外科常见疾病之一,其往往发病急骤,病情变化迅速,有较高的病死率和致残率,严重威胁患者生命健康^[1-2]。脑出血可在脑组织中形成血肿占位,对血肿周围脑组织产生直接损伤。同时,脑组织在出血后可导致局部血流发生变化,脑组织局部水肿,引起炎症因子、凝血酶和细胞因子等一系列继发性改变,均可对脑组织产生损伤。近年有研究发现,基质金属蛋白酶(MMP)和氧化应激产物在脑出血的继发性损伤中发挥重要作用^[3-5]。但二者的联合动态监测在脑出血的病理生理过程中的作用研究报道较少。本研究监测了脑出血患者血清MMP和氧化-抗氧化因子的动态变化,旨在探讨二者联合监测在脑出血后神经损伤中的作用及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年1月至2014年12月于贵州航天医院神经外科住院治疗的急性高血压脑出血患者48例,所有患者均符合以下纳入标准:(1)均符合全国第四届脑血管病学术会议制订的关于急性脑出血的诊断标准,并经颅脑CT或MRI确诊;(2)均为首次出血,且发病6 h内入院;(3)出血量基底节区小于30 mL,脑叶小于20 mL,小脑小于10 mL。入院时根据脑CT片按照多田氏公式计算出血量:出血量(mL)= $\pi/6 \times \text{长} \times \text{宽}(\text{cm}) \times \text{高}(\text{cm})$;且所有患者均拒绝接受手术或神经介入治疗,仅给予保守治疗;(4)呼吸、循环功能稳定;(5)患

者或其家属签署《知情同意书》。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、肝肾功能不全、免疫系统疾病、脑梗死、脑血管畸形和颅脑外伤等疾病者;(2)近期有感染情况或入院后合并感染者;(3)应用影响免疫功能的药物,尤其是皮质类固醇药物。脑出血组48例患者中男30例,女18例,年龄42~79岁,平均(61.3±14.5)岁。出血部位:基底节区者31例,脑叶者12例,小脑者5例。出血量4.5~27.2 mL,平均(16.3±5.7)mL。48例脑出血患者中,≤45岁组8例,46~65岁组16例,≥66岁组24例。根据高血压分级标准,48例脑出血患者包括Ⅰ级高血压(140~159/90~99 mm Hg)组10例,Ⅱ级高血压(160~179/100~109 mm Hg)组15例,Ⅲ级高血压(≥180/110 mm Hg)组23例。根据神经功能缺损程度48例患者分为轻度组15例,中度组20例,重度组13例。同时选取60例同期于本院行健康查体者作为对照组,其中,男40例,女20例,年龄40~77岁,平均(59.4±13.1)岁。两组在年龄、性别构成方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有患者入院时均按照统一的调查表记录年龄、性别、高血压病史(年)、意识障碍程度,均进行详细的神经系统检查,评估神经功能缺损程度(CSS)评分。所有脑出血患者于当时行头颅CT检查,并于5~7 d后复查头颅CT。脑出血组患者分别在入组时及发病后第6、12、24、48、72、120 h,7、14 d

* 基金项目:贵州省遵义市科技局科研项目[遵市科合社字(2011)36号]。 作者简介:匡涛(1978—),主治医师,硕士,主要从事神经外科基础及临床方面的相关研究。

清晨空腹抽取肘正中静脉血 2~3 mL,2 500 r/min 离心 8~10 min,取血清置于一 27 ℃ 冰箱保存待检。对照组清晨空腹采血,标本处理同上。神经功能缺损评分表参照第四次全国脑血管病学术会议制订的脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准。治疗上所有患者均采用常规的内科治疗:脱水降颅内压,控制血压,控制血糖,营养神经等。

1.3 观测指标

1.3.1 氧化应激产物 测定比较对照组入组时、脑出血组入组时及发病后 6、12、24、48 h 血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、氧化-抗氧化因子(T-AOC)。其中血清 MDA 含量测定采用硫代巴比妥酸比色(TBA)法,血清 SOD 测定采用黄嘌呤氧化酶法,T-AOC 测定采用菲啉类物质比色法。检测仪器为 752 型分光光度计(上海精密仪器制造有限公司)所有试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。比较不同发病时间、年龄段、血压分级段、不同神经功能缺损程度上述因子水平的差异。其中按临床神经功能缺损程度将 ICH 患者分为轻度:0~15 分,中度:16~30 分,重度:31~45 分。

1.3.2 血清基质金属蛋白酶测定比较 酶联免疫吸附法测定脑出血组患者发病后 6、12、24、48、72 h,7、14 d 检测血清 MMP-2、MMP-9 水平。试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用两独立样本 t 检验,同组干预前后均数比较采用配对 t 检验。组间均数比较采用单因素方差分析,两两比较方差齐采用 LSD 法,方差不齐采用 Dennett T3 法。计数资料用率表示,比较采用 χ^2 检验。相关分析采用 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 脑出血后血清 MDA、SOD、T-AOC 的动态变化 入组时血清 MDA、SOD、T-AOC 水平比较,脑出血组血清 SOD、T-AOC 低于对照组,而 MDA 高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 1。随发病时间的延长,脑出血组血清 SOD、T-AOC 水平均呈逐渐下降趋势,MDA 水平呈逐渐升高趋势。其中血清 SOD 水平均低于对照组($P<0.01$)。血清 T-AOC 水平于发病 6 h 高于对照组,而后呈逐渐下降趋势,至 24 h 后血清 T-AOC 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$),血清 MDA 水平发病 6 h 时低于对照组,后呈逐渐升高趋势,至 48 h 时又高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

2.2 脑出血后血清 MDA、SOD、T-AOC 水平在与患者年龄的关系 入组时脑出血组各年龄段 SOD、T-AOC 水平均显著低于

对照组($P<0.05$),随年龄增长,SOD、T-AOC 呈降低趋势($P<0.05$)。MDA 随年龄增长呈逐渐升高趋势($P<0.01$), ≤ 45 岁组血清 MDA 与对照组差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 1 脑出血患者与对照组血清 MDA、SOD、T-AOC 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SOD(U/mL)	T-AOC(U/mL)	MDA(mmol/mL)
对照组	60	80.13±11.26	19.02±2.98	1.90±0.41
脑出血组	48	57.25±14.83	14.09±6.13	3.12±0.49
<i>t</i>		9.113	5.477	14.086
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

表 2 对照组与脑出血患者不同时间血清 MDA、SOD、T-AOC 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SOD (U/mL)	T-AOC (U/mL)	MDA (mmol/mL)
对照组	60	80.13±11.26	19.02±2.98	1.90±0.41
脑出血组	48			
6 h		69.27±15.03 ^a	19.49±5.13	1.12±0.40 ^a
12 h		67.80±13.73 ^a	18.07±3.99	1.87±0.32 ^b
24 h		60.21±16.01 ^a	15.87±4.78 ^a	2.06±0.88 ^b
48 h		55.32±14.06 ^{abc}	13.11±2.89 ^{abc}	2.98±0.76 ^{abcd}

^a: $P<0.01$,与对照组比较;^b: $P<0.01$,与同组 6、12 h 比较;^c: $P<0.01$,与同组 24 h 比较;^d: $P<0.01$,与同组 48 h 比较。

表 3 脑出血患者与对照组血清 MDA、SOD、T-AOC 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SOD(U/mL)	T-AOC(U/mL)	MDA(mmol/mL)
对照组	60	80.13±11.26	19.02±2.98	1.90±0.41
脑出血组				
≤ 45 岁	8	65.27±18.03 ^a	16.40±5.83 ^a	2.16±0.53
46~65 岁	16	59.83±14.70 ^a	15.00±2.99 ^a	3.88±0.31 ^{ab}
≥ 66 岁	24	58.23±16.12 ^a	13.99±3.78 ^a	4.02±0.92 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.01$,与小于或等于 45 岁比较。

2.3 血清 MDA、SOD、T-AOC 水平与血压分级的关系 随血压水平的升高,SOD、T-AOC 呈降低趋势($P<0.05$),MDA 呈逐渐升高趋势($P>0.05$),各血压分级组之间差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 脑出血患者与对照组血清 MDA、SOD、T-AOC 水平与血压分级比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SOD(U/mL)	T-AOC(U/mL)	MDA(mmol/mL)
对照组	60	80.13±11.26	19.02±2.98	1.90±0.41
脑出血组				
I 级高血压	10	68.29±15.13 ^a	16.86±5.39 ^a	2.11±0.43
II 级高血压	15	60.80±14.68 ^a	14.90±2.94 ^a	4.82±0.41 ^{ab}
III 级高血压	23	54.27±13.72 ^a	12.10±3.98 ^a	6.01±0.89 ^{abc}

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.01$,与 I 级高血压比较;^c: $P<0.01$,与 II 级高血压比较。

2.4 MDA、SOD、T-AOC 水平与脑出血患者不同神经功能缺 损程度的关系 随神经功能缺损程度的加重,SOD、T-AOC 呈

降低趋势($P<0.05$),MDA 呈逐渐升高趋势($P>0.05$),见表 5。

表 5 脑出血患者与对照组 MDA、SOD、T-AOC 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SOD (U/mL)	T-AOC (U/mL)	MDA (mmol/mL)
对照组	60	80.13±11.26	19.02±2.91	1.90±0.41
脑出血组				
轻度组	15	67.27±18.13 ^a	18.41±5.80	1.16±0.61 ^a
中度组	20	65.86±13.74 ^a	16.02±3.89 ^a	2.89±0.39 ^{ab}
重度组	13	58.93±12.17 ^{ab}	14.18±3.28 ^{ab}	3.32±0.82 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.01$,与轻度组比较。

2.5 血清 MMP-9、MMP-2 蛋白表达的动态变化 由图 2,脑出血组患者血清 MMP-9、MMP-2 水平在脑出血后开始上升,至 120 h 达最高值,后又逐渐下降,至 14 d 仍显著高于对照组($P<0.05$),见表 6。

表 6 脑出血患者与对照组血清中 MMP-9、MMP-2 蛋白表达的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	MMP-9($\mu\text{g/L}$)	MMP-2($\mu\text{g/L}$)
对照组	60	67.32±3.26	50.83±2.36
脑出血组	48		
6 h		74.65±1.76 ^a	51.87±3.12
12 h		123.64±3.16 ^a	56.53±2.48 ^a
24 h		232.43±7.36 ^a	75.28±4.09 ^a
48 h		327.13±5.26 ^a	115.08±5.02 ^a
72 h		394.57±2.23 ^a	199.31±2.36 ^a
120 h		424.50±5.37 ^a	239.81±1.52 ^a
7 d		370.53±2.87 ^a	209.45±4.00 ^a
14 d		108.53±1.99 ^a	187.63±3.91 ^a

^a: $P<0.01$,与对照组比较。

2.6 MMP-9、MMP-2 和氧化应激产物、年龄、血压水平、神经功能缺损程度的相关性 将两组发病 6 h 时血清 MMP-9、MMP-2 与氧化应激产物、年龄、血压水平、神经功能缺损程度进行相关分析,结果显示,MMP-9、MMP-2 均与血清 SOD、T-AOC 呈负相关($P<0.05$),与 MDA、年龄、血压分级、神经功能缺损程度呈正相关($P<0.05$)。

表 7 MMP-9、MMP-2 和氧化应激产物、年龄、血压水平、神经功能缺损程度的相关性

项目	SOD	T-AOC	MDA	年龄	血压分级	神经功能缺损程度
MMP-9						
<i>r</i>	-4.127	-3.716	2.136	1.923	1.725	3.159
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01
MMP-2						
<i>r</i>	-3.526	-3.938	2.219	2.017	1.982	3.213
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01

3 讨 论

急性脑出血是神经外科的常见病,好发 50~60 岁的男性

人群,高血压、颅脑外伤、脑血管异常(如蛛网膜下腔出血)等多种原因均可导致脑出血的发生^[6-8],但高血压脑出血是临床最常见的类型。由于患者患有高血压,导致脑血管发生病变,从而导致脑出血的发生。研究发现,高血压脑出血患者脑组织中氧自由基异常增多,导致氧化应激反应增强,引起继发性脑水肿,导致脑出血继发性损伤加重。因此,氧化应激可能在脑出血患者脑损伤加重过程中发挥重要作用。

MDA 是常见的氧化应激标志物之一,MDA 可在人体内自然形成,参与机体的脂质过氧化反应,对机体产生极大毒性损害,通过检测 MDA 水平可准确判断人体体内脂质过氧化反应的速度与程度,从而推测自由基对脑组织的损伤情况^[9]。SOD 是一种含有金属元素的活性蛋白酶,具有高度专一性,可反应机体对氧自由基的清除能力。T-AOC,即总抗氧化能力,是指生物体内存在的酶类与非酶类的具有抗氧化能力的物质的总称,测量 T-AOC 的水平可预测机体自身抗氧化能力的大小。SOD 和 T-AOC 的水平能够反映出机体对自由基破坏时的应对水平。研究发现,当人体发生脑卒中时,脑组织中的内源性抗氧化物平衡被破坏,脑组织水肿并处于缺氧状态,进而可产生大量自由基^[10-11],为了应对氧自由基的破坏,机体启动抗氧化酶系统来清除自由基,从而导致 SOD 和 T-AOC 水平迅速下降。

本研究结果显示,急性脑出血组入组时血清 SOD、T-AOC 显著低于对照组,而 MDA 显著高于对照组,说明,急性脑出血时机体存在抗氧化能力下降,氧化应激反应增强,从而可能导致神经细胞的氧化应激损伤,而机体内氧化因子与抗氧化因子动态平衡的破坏是脑出血时神经损伤的发生机制之一。

本文进一步分析了脑出血后血清 SOD、T-AOC、MDA 的动态变化,并比较了上述指标与患者年龄、高血压分级、神经功能缺损程度之间的关系。结果显示,随发病时间的延长,脑出血组血清 SOD 水平呈逐渐下降趋势,且均低于对照组($P<0.01$)。血清 T-AOC 水平于发病 12 h 内显著高于对照组,而后又呈逐渐下降趋势,至 24 h 后血清 T-AOC 水平与对照组差异显著($P<0.01$),血清 MDA 水平以 12 h 内水平最低,后呈逐渐升高。上述指标的动态变化趋势提示:在脑出血急性期脑细胞内氧化-抗氧化物平衡被打破,脑组织处于低氧状态下产生大量自由基,此时机体动员体内的抗氧化酶系统来清除自由基,从而出现 T-AOC 在 12 h 内的短暂升高。后机体抗氧化能力减弱,参与了脑出血神经损伤的进展过程。进一步提示脑出血发病 12 h 内积极干预将可能减轻患者的神经损伤程度。进一步比较不同年龄、高血压分级、神经功能缺损程度之间血清 SOD、T-AOC、MDA 水平,结果显示,随年龄的增大、高血压分级的增长、神经功能缺损程度的加重,SOD、T-AOC 均呈降低趋势($P<0.05$),MDA 均呈逐渐升高趋势($P>0.05$),说明脑出血发生后机体氧化-抗氧化的失衡与患者年龄、血压水平密切相关,高龄、血压升高可能加重脑组织的氧化应激损伤,并可能影响患者神经功能缺损程度,因此通过控制血压,特别是高龄患者,将可能减轻患者的神经损伤,从而改善预后。

MMPs 参与细胞外基质(ECM)降解的一组关键蛋白酶,而 ECM 是构成血管基底膜并保证血管完整性的重要组成部分^[12-13]。正常脑组织中,微血管内皮细胞和星形细胞均可分泌无活性的 MMP-2 和 MMP-9。多项研究结果显示,当脑组织发生缺血/再灌注损伤时,MMP-2 和 MMP-9 水平可显著高于高于正常,促进脑水肿的产生和进展^[14-15],而运用 MMP-9 单克隆抗体治疗后,脑水肿显著减轻,脑梗死面积明显缩小。

另有研究发现^[16],脑出血患者发病 24 h 内的血清 MMP 可显著升高,且其升高程度与颅脑出血造成的血肿及其周围水肿大小有关。而运用 MMP-9 抑制剂后,脑组织水肿明显减轻。本研究结果显示,急性脑出血患者血清 MMP-9、MMP-2 水平在脑出血后开始上升,至 120 h 达最高值,后又逐渐下降,至 14 d 仍高于对照组($P<0.05$)。因此,认为 MMPs 可能参与了颅脑出血后脑水肿的形成^[17]。

氧化应激反应和 MMPs 均是脑出血后脑损伤的重要环节,进一步分析二者的关系,结果显示,MMP-9、MMP-2 均与血清 SOD、T-AOC 呈负相关,与 MDA、年龄、血压分级、神经功能缺损程度呈正相关($P<0.05$)。提示氧化应激反应和 MMPs 可能相互作用,形成恶性循环,加重脑组织损伤。

综上,炎性因子 MMPs 与脑出血后的氧化应激反应相互影响,互为促进。通过动态监测脑出血后 MMPs 与氧化应激产物的变化可评估脑出血神经损伤程度及预后,而通过积极干预提高 SOD 水平,降低炎性因子、MDA 水平,有可能为脑出血的治疗提供新的途径。

参考文献

[1] 曾伟英,王本国,林棉,等. 血脂代谢与脑出血转化的相关性研究[J]. 中华神经医学杂志,2014,13(3):269-272.

[2] 霍春青,李芳芳,李爱英,等. 脑出血的治疗现状及进展[J]. 中国老年学杂志,2014,(23):6839-6841.

[3] 朱向阳,董政协,周永,等. 高压氧对脑出血患者血清基质金属蛋白酶-9,细胞间黏附分子-1 及脑水肿的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2009,31(4):264-267.

[4] 于辉天,叶华卫,麦荣康,等. 脑损伤后脑脊液中基质金属蛋白酶-9 的临床意义研究[J]. 中华神经医学杂志,2013,12(6):636-638.

[5] 马征,孙雅菲,康玲伶,等. 急性脑出血患者血清炎症因子

• 经验交流 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.031

和氧化应激产物的动态监测及其临床意义[J]. 脑与神经疾病杂志,2014,22(5):375-378.

[6] 蒋小群,郝子龙,王秋筱,等. 脑出血患者出血部位与病因构成的相关性研究[J]. 中国脑血管病杂志,2013,10(5):259-263.

[7] 刘鸣,蒋小群,游潮,等. 应当重视脑出血的病因研究与规范化病因诊断[J]. 中华神经科杂志,2013,46(6):361-364.

[8] 韩艳菊. 青年脑出血病因、危险因素临床分析[J]. 中国卫生产业,2013,6(32):61-62.

[9] 高峰,高翔. 褪黑素对脑出血继发性脑损伤患者血清 MDA、NF- κ B、TNF- α 及 β_2 -MG 水平的影响[J]. 中国生化药物杂志,2015(6):71-73.

[10] 荆俊杰,陈锦华,魏梁锋,等. 大鼠二次脑损伤后脑组织 SOD 及 MDA 的变化研究[J]. 现代生物医学进展,2015,15(5):812-814.

[11] 代全德,司金春,徐忠海,等. 急性脑出血患者血清炎症因子和氧化应激产物的动态监测及其临床意义[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2014(3):398-402.

[12] 孙颖,姜林娣. 基质金属蛋白酶(MMPs)在大动脉炎病情评估中的价值[J]. 复旦学报(医学版),2012,39(5):541-544.

[13] 朱绪国,姜笃银,李川,等. 细胞外基质降解产物生物学活性研究进展[J]. 中华烧伤杂志,2013,29(3):308-311.

[14] 江承平,刘福,李毅,等. 参附注射液对大鼠脑缺血再灌注损伤后 MMP-9 和 TIMP-1 表达的影响[J]. 中华神经医学杂志,2012,11(1):20-23.

(收稿日期:2016-06-24 修回日期:2016-08-12)

柚皮苷抗大鼠乙酸型胃溃疡的作用及其对胃黏膜 TFF2 表达的调控^{*}

秦建设,郑 波[△]
(重庆三峡医药高等专科学校 404120)

[摘要] 目的 通过测定乙酸型胃溃疡大鼠血清及胃黏膜组织中三叶因子 2(TFF2)的表达,探讨柚皮苷对胃溃疡的治疗作用。**方法** 60 只 SPF 级 SD 大鼠分成 6 组,即对照组、模型组,柚皮苷低(50 mg/kg)、中(100 mg/kg)、高(200 mg/kg)剂量组和兰索拉唑组(3 mg/kg)。制作乙酸型胃溃疡模型。连续给药 1 周后处死大鼠,采集标本。**结果** 与模型组相比,柚皮苷中、高剂量组血清及胃黏膜中 TFF2 表达明显增强($P<0.05$);兰索拉唑对血清及胃黏膜中 TFF2 表达的增效不明显($P>0.05$)。**结论** 柚皮苷具有抗胃溃疡作用,其作用机制可能与提高胃组织中 TFF2 的水平有关。

[关键词] 柚皮苷;胃溃疡;三叶因子 2

[中图分类号] R256.3 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4561-03

柚皮苷全称为柚皮素-7-O-新橙皮糖苷,又称柚苷、柚皮素,是一种双氢黄酮类化合物,是陈皮、枳实、青皮等中药的主要有效成分之一。现代研究表明,柚皮苷具有抗氧化、抗肿瘤、解痉镇痛、降血脂、调节血糖等生物活性和药理作用^[1-3]。2013 年,柚皮苷被国家批准作为一类新药进入临床试验。大量药物

成分分析研究显示,对胃溃疡有治疗作用的很多中成药,如健脾舒胃凝胶、胃苏颗粒、胃炎灵颗粒等均检测出含有大量的柚皮苷成份^[4-6]。但是,有关柚皮苷对胃溃疡的治疗作用研究文献比较少见。本文旨在研究柚皮苷对胃溃疡大鼠胃黏膜损伤的保护作用,特别是对胃黏膜保护因子 TFF2 的影响,进一

^{*} 基金项目:重庆市教育委员会科学技术研究资助项目(KJ131805)。 作者简介:秦建设(1978—),副教授,硕士,主要从事中医药治疗脾胃疾病研究。 [△] 通讯作者,E-mail:zhengbo20042008@163.com。

步阐明柚皮苷的药理作用,为治疗胃溃疡提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料 清洁级(SPF)4 个月龄 SD 大鼠 60 只,雌雄各半,体质量 180~200 g,由第三军医大学大坪医院医学实验动物中心提供,许可证号:SCXK(渝)2012-0005。将大鼠分为对照组,模型组,柚皮苷低剂量组、中剂量组、高剂量组,兰索拉唑组,每组分别 10 只。

1.2 药物试剂与主要仪器 柚皮苷(编号:101291319, Sigma 公司),TFF2 试剂盒(编号:AK0014FEB26008,武汉伊莱瑞特生物科技有限公司),兰索拉唑片(规格:15 mg,批号:120623,重庆科瑞制药有限公司),柚皮苷用羧甲基纤维素钠(CMC)制成 100% 柚皮苷悬浊液。Bio-Tek ELX800 多功能酶标仪(美国),H-1850R 湘仪高速离心机。

1.3 方法

1.3.1 模型制备 用改良 Okabe 法制作乙酸型胃溃疡模型^[7-8]。大鼠适应性饲养 1 周后禁食不禁水 24 h。以 10% 的水合氯醛腹腔注射进行麻醉,在剑突下沿正中线作 2~3 cm 的正中切口,打开腹腔,将胃轻轻拉出,用 1 mL 注射器在胃前壁胃小弯角切迹下方刺入浆膜下注入 0.1 mL 100% 的乙酸,以出现白点为度,然后用细棉签将溢出乙酸吸净,用含生理盐水清洗,将胃小心地纳入腹腔,逐层缝合创口。术后当日给大鼠自由饮水,次日开始自由饮食。

1.3.2 给药方法 造模次日开始给药:模型组给予生理盐水 1 mL/100 g 灌胃;柚皮苷低剂量组给予 50 mg/kg 灌胃;柚皮苷中剂量组给予 100 mg/kg 灌胃;柚皮苷高剂量组给予 200 mg/kg 灌胃;兰索拉唑组给予 3 mg/kg。每天 1 次,连续给药 1 周。对照组正常饮食。

1.3.3 标本采集与处理 给药 1 周后,所有组别大鼠禁食 24 h 后,进行腹腔麻醉,开腹采用腹主动脉取血方法收集血液标本,取血后室温静置 1 h 后 3 500 r/min 离心 10 min,吸出上层血清存放在-85 ℃ 冰箱保存。沿胃大弯剪开,以生理盐水冲洗后,观察胃溃疡状况,测量胃溃疡面积。胃黏膜用组织匀浆器匀浆后离心,吸出上层澄清液存放在-85 ℃ 冰箱保存。

1.3.4 观测指标与方法

1.3.4.1 溃疡面积 用游标卡尺测出溃疡的最长径和最宽径,两者相乘计算出溃疡面积。

1.3.4.2 TFF2 测定 采用酶联免疫吸附(ELISA)法,用多功能酶标仪(Bio-Tek ELX800,美国),按试剂盒说明书检测血清与胃黏膜组织液中 TFF2 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠胃黏膜溃疡指数变化 肉眼下,模型组、柚皮苷低剂量组均可见明显的溃疡面,中剂量组、高剂量组与兰索拉唑组溃疡面积明显减少。经计算模型组溃疡面积指数最高,与模型组相比,柚皮苷中、高剂量组和兰索拉唑组溃疡指数均明显降低($P < 0.01$),且柚皮苷高剂量组和兰索拉唑组疗效明显优于柚皮苷低、中剂量组($P < 0.01$),但柚皮苷高剂量组与兰索拉唑组之间无明显差异($P > 0.05$),见表 1。

2.2 胃溃疡大鼠血清及胃黏膜组织 TFF2 的变化 与模型组相比,柚皮苷低、中、高剂量给药组大鼠血清及胃黏膜组织中 TFF2 水平均有增加,但柚皮苷中剂量、高剂量组效果明显($P < 0.05$)。相比柚皮苷低剂量组,柚皮苷高剂量组效果更明显($P < 0.05$)。兰索拉唑组对血清和胃黏膜中 TFF2 的调控作

用效果不明显,见表 2。

表 1 各组胃溃疡大鼠溃疡指数变化($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	溃疡指数(mm ²)
对照组	10	—
模型组	10	12.36±2.62
柚皮苷低剂量组	10	10.65±2.26
柚皮苷中剂量组	10	7.31±2.32 ^{ab}
柚皮苷高剂量组	10	2.41±1.13 ^{abc}
兰索拉唑组	10	2.30±0.87 ^{abc}

^a: $P < 0.01$,与模型组相比;^b: $P < 0.01$,与柚皮苷低剂量组比较;^c: $P < 0.01$,与柚皮苷中剂量组比较;—:无数据。

表 2 各组大鼠血清及胃黏膜组织液中 TFF2 的变化($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	血清 TFF2	胃黏膜组织 TFF2
对照组	10	188.13±13.70	203.03±12.79
模型组	10	158.45±16.49 ^a	172.69±16.26 ^a
柚皮苷低剂量组	10	162.49±10.89 ^a	180.77±11.88 ^a
柚皮苷中剂量组	10	176.88±13.63 ^{bd}	186.60±10.47 ^b
柚皮苷高剂量组	10	183.53±18.47 ^{bed}	197.27±11.57 ^{bed}
兰索拉唑组	10	169.62±15.23 ^a	182.11±9.88 ^a

^a: $P < 0.01$ 、与对照组比较;^b: $P < 0.05$,与模型组比较;^c: $P < 0.05$,与兰索拉唑组比较;^d: $P < 0.05$,与柚皮苷低剂量组比较。

3 讨论

胃溃疡是一种临床消化系统的常见病、多发病,其致病因素复杂,病理机制迄今未完全清楚。胃溃疡后的修复与愈合,也是一个十分复杂的过程,黏膜愈合的质量直接影响到疾病的转归。大量研究表明,胃黏膜的修复过程是多种细胞、生长因子及细胞外基质相互作用的复杂过程。而胃黏膜防御屏障功能下降,防御保护因子减少是形成胃溃疡的重要病理基础。TFF2 作为胃黏膜细胞分泌的重要保护因子,在胃溃疡的产生与修复过程中具有重要的作用。TFF2 是一种具有三叶草型结构域的小分子蛋白质,其与 TFF1、TFF3 都是 TFF 家族中最重要的成员。大量研究表明,TFF 的主要表达位点在胃肠道,是由胃肠道黏膜细胞分泌产生,TFF1、TFF2 主要分布在胃窦部,TFF3 主要分布在小肠和大肠^[9-10]。近年国内外研究显示,TFF2 表达的部位和水平与胃溃疡的关系非常密切,其主要作用机制为:TFF2 能促进胃黏膜液糖蛋白的分泌,并能与黏液糖蛋白结合生成具有保护作用的复合物,进而能避免胃黏膜上皮细胞遭受酸和酶的侵袭,同时能与表皮生长因子、转化生长因子等相关胃黏膜保护因子相互协同,共同促进黏膜上皮细胞向溃疡部位移行和修复^[11-12]。

本实验结果表明,柚皮苷能明显提升胃溃疡大鼠血清及胃黏膜中 TFF2 的水平,随着用药剂量的增加,其作用效果愈明显,且柚皮苷高剂量组大鼠血清和胃黏膜组织中 TFF2 水平与对照组大鼠血清和胃黏膜组织中 TFF2 水平无显著差异。胃溃疡指数也提示,柚皮苷对胃溃疡的修复与愈合具有明显促进作用,这表明柚皮苷对胃溃疡的保护作用与提升胃黏膜组织中 TFF2 的水平具有高度的相关性,且药理治疗作用与用药浓度可能存在一定程度的正相关性。

本实验显示,兰索拉唑组 TFF2 的表达偏低,这可能与兰索拉唑的药理作用机制有关。兰索拉唑属第二代质子泵抑制剂,具有明显的抑制胃酸分泌作用。其主要作用于胃壁细胞的

H⁺-K⁺-ATP 酶,能使 H⁺ 质子泵的巯基氧化而失去活性,阻断壁细胞的 H⁺ 分泌入胃中,致使胃液中胃酸减少,从而达到治疗胃溃疡的作用。本实验采用乙酸造模的方法与刺激胃酸分泌机制相似,所以兰索拉唑的治疗效果比较明显。但 TFF2 的主要作用在于促进胃黏液糖蛋白分泌与合成,促进胃黏膜的修复与愈合,并不能直接抑制胃酸分泌^[13]。本实验结果说明,兰索拉唑促进胃黏膜 TFF2 表达的作用不明显。

胃溃疡属中医胃痛、胃脘痛范畴,多因外感寒邪、饮食所伤、情志不畅和脾胃素虚等引发,从而导致气滞、寒凝、热郁、湿阻、血瘀等病理变化,影响胃失和降,不通则痛。治疗上以理气和胃止痛为主。作为柚皮苷的主要来源,陈皮、枳实、青皮等中药均具有较强的理气和胃止痛作用,是中医药治疗胃痛的常用处方组成药物。这也可能是柚皮苷具有抗胃溃疡作用的内在联系。

综上所述,柚皮苷具有明显的促进胃溃疡愈合作用,且治疗效果与兰索拉唑无明显差异。柚皮苷的作用机制可能是通过刺激胃黏膜细胞,促进黏膜保护因子 TFF2 分泌,提高 TFF2 水平,加快胃黏膜的增殖与修复,从而达到保护胃黏膜,预防和治疗胃溃疡的作用。

参考文献

[1] 于广仁,蒋超,肖安风,等. 柚皮苷及其酶解产物的生物活性研究[J]. 食品科技,2014,39(3):155-159.
[2] 谢仁峰,文双娥,李洋,等. 柚皮苷抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2011,8(4):5-8,12.
[3] 杨宏亮,田珩,李沛波,等. 柚皮苷及柚皮素的生物活性研究[J]. 中药材,2007,30(6):752-754.
[4] 牛晓静,鲁静,段晓颖,等. HPLC 同时测定健脾舒胃凝胶中甘草苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、甘草酸铵 5 种成分

含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(2):77-79.
[5] 杨佳静,薛佳,周华方,等. HPLC 法同时测定胃苏颗粒中柚皮苷、橙皮苷和新橙皮苷的含量[J]. 中国药房,2014,25(4):372-374.
[6] 张咏梅,陈晓峰,姚莉萍. HPLC 法测定无糖型胃炎灵颗粒中柚皮苷的含量[J]. 安徽医药,2014,18(6):1045-1047.
[7] Okabe S, Amagase K. An overview of acetic acid ulcer models—the history and state of the art of peptic ulcer research[J]. Biol Pharm Bull,2005,28(8):1321-1341.
[8] 才丽平,蒋宁,曲怡,等. “毒热证”胃溃疡大鼠模型的制备与评价[J]. 中华中医药杂志,2011,26(3):501-504.
[9] 张静,吴靖芳,任君旭,等. 大鼠胃溃疡自愈期间三叶因子 2 的变化[J]. 第三军医大学学报,2011,33(13):1358-1361.
[10] May FE, Semple JI, Newton JL, et al. The human two domain trefoil protein, TFF2, is glycosylated in vivo in the stomach[J]. Gut,2000,46(4):454-459.
[11] Yu Y, Jia TZ, Cai Q, et al. Comparison of the anti-ulcer activity between the crude and bran-processed Atractylodes lancea in the rat model of gastric ulcer induced by acetic acid[J]. J Ethnopharmacol,2015,160(3):211-218.
[12] 周学文,周天羽,才丽萍,等. 三叶因子 2 在胃黏膜病变中的表达[J]. 中国中西医结合消化杂志,2010,18(2):95-98.
[13] 张绍荣,宋于刚,陈学清,等. 三叶因子 2 基因治疗对实验性大鼠胃溃疡愈合影响的研究[J]. 中国实用内科杂志,2006,26(18):1418-1420.

(收稿日期:2016-06-25 修回日期:2016-08-13)

• 经验交流 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.032

清热化痰活血降气法治疗老年热证慢性阻塞性肺疾病患者的疗效观察*

张 念,袁文胜,殷人易,孙洁民,叶树鸣,邓 武
(武汉市第一医院呼吸内科 430022)

[摘要] 目的 探讨清热化痰活血降气法治疗老年热证慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者的临床疗效。方法 将 80 例老年热证 AECOPD 患者随机分为治疗组和对照组,两组均给按西医方法治疗,此外治疗组加用以清热化痰活血降气为治法的中药治疗,评价两组治疗前后的证候疗效、临床症状评分、CAT 评分、肺功能及血清纤维蛋白原(FIB)、C 反应蛋白(CRP)水平。结果 治疗组的显效率为 76.8%,对照组的显效率为 45.7%,两组之间差异有统计学意义($P<0.01$),治疗后治疗组临床症状评分、COPD 评估测试(CAT)评分较治疗前明显改善($P<0.05$),且与对照组相比,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后治疗组肺功能[包括 1 s 用力呼气容积(FEV1)、FEV1%、FEV1/用力肺活量(FVC)]明显提高($P<0.05$),与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组治疗后血清 FIB 及 CRP 水平明显下降($P<0.05$),与对照组相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 清热化痰活血降气法治疗老年热证 AECOPD 患者临床疗效确切,能提高患者肺功能水平,并能改善患者炎症水平及血液流变学指标。

[关键词] 清热化痰活血降气法;慢性阻塞性肺疾病;纤维蛋白原;C-反应蛋白

[中图分类号] R256.1 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4563-03

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以持续气流受限为特征、可预防和治疗的疾病。随着社会人口老龄化,COPD 的发

生率逐渐增高,已成为目前全球死亡第 4 位原因^[1]。部分老年 COPD 患者虽然长期规律、规范用药治疗,临床疗效并不十分

* 基金项目:湖北省卫生和计划生育委员会科研项目(WJ2015MB238);武汉市卫生和计划生育委员会重点项目(WZ14B04)。 作者简介:张念(1977—),副主任医师,硕士,主要从事中西医结合治疗 COPD 的研究。

理想,并很难控制 COPD 的急性发作^[2]。本文针对 COPD 急性加重期痰瘀阻肺、肺气上逆的关键病理机制,以清热化痰活血降气为治法,组方治疗中医属热证老年 COPD 急性加重期(AECOPD)患者,评价治疗效果,并检测用药前后对血清 C 反应蛋白(CRP)及纤维蛋白原(FIB)的水平,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 4 月至 2015 年 4 月本院辨证属热证 AECOPD 患者(年龄大于或等于 65 岁)80 例,分成治疗组 40 例和对照组 40 例。74 例患者全部完成本次研究,其中治疗组 39 例,对照组 35 例。对照组男 34 例,女 1 例,平均年龄(73.46±6.47)岁,肺功能严重度分级肺功能 2 级 6 例,3 级 19 例,4 级 10 例,激素使用情况未使用 7 例,雾化或吸入 19 例,静脉 1 例,雾化或吸入+静脉 8 例,平均住院日(8.86±2.33)d;治疗组男 35 例,女 4 例,平均年龄(74.28±7.27)岁,肺功能严重度分级 2 级 4 例,3 级 21 例,4 级 14 例,激素使用情况未使用 11 例,雾化或吸入 18 例,静脉 1 例,雾化或吸入+静脉 9 例,平均住院日(8.95±2.33)d。两组资料在一般情况、肺功能分级、糖皮质激素使用、平均住院日各方面差异无统计学意义,具有可比性。诊断标准:参照中华医学会《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2013 年修订版)^[1]。排除标准:不符合诊断标准者;合并其他肺部疾病,如气胸、肺部肿瘤、肺纤维化等;精神或神志异常者;近一周使用过中药者;活动性出血患者;其他不适宜参加研究者(如中药过敏、吸毒等)。退出标准:放弃治疗者;研究中出现严重不良反应;出现需要有创通气的呼吸衰竭。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组:参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2013 年修订版)急性加重期治疗方案,选择以下治疗方法。抗感染:按指南经验性使用抗菌药物,有培养药敏后作相应调整;氧疗:普通吸氧不能纠正的呼吸衰竭患者进行无创辅助通气;支气管扩张剂:多索茶碱、沙丁胺醇、异丙托溴铵或噻托溴铵;糖皮质激素:局部吸入或静脉使用。治疗组:在西医治疗基础上,加用以清热化痰活血降气为法的中药颗粒剂(丹参由华润三九医药生产,其余药物由江阴天江药业生产),处方为:丹参(产品批号 1503002s)30 g,赤芍(产品批号 1503632)10 g,桃仁(产品批号 1504709)10 g,杏仁(产品批号 1501622)10 g,苏子(产品批号 1404667)10 g,款冬花(产品批号 1502624)10 g,瓜蒌皮(产品批号 1504708)10 g,浙贝母(产品批号 1501619)10 g,黄芩(产品批号 1410617)10 g,鱼腥草(产品批号 1503625)30 g,苦参(产品批号 1403705)10 g。温水冲服,每次 200 mL,每日 2 次。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 临床证候 参照国家中医药管理局 2011 年编写的《24 个专业 105 个病种中医诊疗方案》中的证候疗效标准。

1.2.2.2 临床症状评分 参照国家中医药管理局 2011 年编写的《24 个专业 105 个病种中医诊疗方案》中的临床症状评分表。

1.2.2.3 COPD 评估测试(CAT)评分方法及评分标准 应用 CAT 问卷评分^[1]。患者的病情和该评分分数成正相关,即病情越重,评分越高。

1.2.2.4 肺功能 检测两组患者治疗前后的 1 s 用力呼气容

积(FEV1)、FEV1%、FEV1/用力肺活量(FVC)。本研究使用美国森迪斯 Vmax Encore 22D 肺功能仪进行检测。

1.2.2.5 CRP 及 FIB 检测每位患者治疗前后的血清 CRP 及 FIB 水平。CRP 采用免疫散射比浊法进行检测,使用西门子子公司 BN II 全自动特定蛋白仪及配套试剂。FIB 采用胶乳免疫散射比浊法进行检测,使用希森美康公司的 CA7000 全自动分析仪及配套试剂。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较使用 t 检验;计数资料用率表示,比较使用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例及试验完成情况 本次试验共纳入受试者 80 例,整个研究过程脱落病例共 6 例,完成 74 例,脱落率为 7.5%。

2.2 两组证候疗效比较 比较两组治疗前后证候评分,治疗组总显效率(临床控制+显效/总数)为 76.8%,对照组为 45.7%,两组之间差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗组总显效率显著高于对照组,见表 1。

表 1 两组治疗前后评分比较					
组别	<i>n</i>	临床控制 [<i>n</i> (%)]	显效 [<i>n</i> (%)]	有效 [<i>n</i> (%)]	无效 [<i>n</i> (%)]
对照组	35	5(14.3)	11(31.4)	16(45.7)	3(8.6)
治疗组	39	10(25.6)	20(51.2)	8(20.5)	1(2.6)

^a: $P < 0.01$,与对照组比较。

2.3 两组治疗前后临床症状评分、CAT 评分比较 对比两组患者治疗前临床症状评分、CAT 评分,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组的临床症状评分、CAT 评分较治疗前均明显下降($P < 0.05$);但治疗后治疗组的临床症状评分、CAT 评分较对照组有明显下降($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组治疗前后评分比较($\bar{x} \pm s$,分)				
组别	<i>n</i>	时间	临床症状评分	CAT 评分
对照组	35	治疗前	11.34±4.02	22.37±5.62
		治疗后	7.17±2.76 ^a	17.51±5.09 ^a
治疗组	39	治疗前	11.49±3.68	23.15±6.62
		治疗后	5.87±2.49 ^{ab}	14.67±5.82 ^{ab}

^a: $P < 0.05$,与本组治疗前比较;^b: $P < 0.05$,与对照组同期比较。

表 3 两组治疗前后肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	时间	FEV1 (L)	FEV1 (%)
对照组	35	治疗前	1.02±0.21	40.76±5.84
		治疗后	1.35±0.35 ^a	45.82±7.72 ^a
治疗组	39	治疗前	1.01±0.23	41.26±5.90
		治疗后	1.74±0.33 ^{ab}	54.35±8.93 ^{ab}

^a: $P < 0.05$,与本组治疗前比较;^b: $P < 0.05$,与对照组同期比较。

2.4 两组治疗前后肺功能比较 两组患者治疗前 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC 3 项指标对比差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组 3 项指标均较前改善,差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组治疗后的 3 项治疗改善程度较对照组更

显著,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.5 两组治疗前后 FIB、CRP 的比较 改善程度=治疗前—治疗后,治疗前两组患者 FIB、CRP 相比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组 FIB、CRP 均明显下降($P<0.05$);治疗后两组比较,治疗组 FIB、CRP 较对照组有明显下降($P<0.05$),见表4。

表 4 两组治疗前后 FIB 及 CRP 比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	FIB	CRP
对照组	35		
治疗前		5.19±2.18	41.16±35.18
治疗后		3.37±2.05 ^a	24.03±21.85 ^a
改善程度		1.82±1.51	17.13±32.67
治疗组	39		
治疗前		5.28±1.92	50.79±43.02
治疗后		2.60±1.26 ^{ab}	11.35±8.91 ^{ab}
改善程度		2.66±2.04 ^b	39.44±44.09 ^b

^a: $P<0.05$,与本组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组同期比较。

3 讨 论

COPD 是老年常见病和多发病,其特点是病情迁延,反复加重,肺功能进行性下降,进而引发呼吸衰竭,严重影响老年患者的生活质量,最终危及生命。CAT 评分对 COPD 患者生活质量、临床疗效及预后均能起到有效评估的作用^[3-4]。

有研究显示,高凝状态与全身炎症反应共存于 AECOPD 患者,且具有相关性^[5]。FIB 在凝血过程的功能是作为凝血酶作用的底物,是能敏感判断血液高凝状态的检测项目。COPD 患者体内存在高凝状态和纤溶亢进,一旦出现急性加重,FIB 会出现明显升高^[6]。

CRP 在健康人血清中的水平极低,有研究显示 CRP 是 COPD 重要的生物活性标志物之一,参与 COPD 病理生理改变及炎症反应等过程^[7]。CRP 的水平与 AECOPD 分级、病情的严重程度成正相关^[8]。还有研究表明,CRP 可反映老年下呼吸道感染患者和重症感染患者的病情严重程度^[9-10]。

中医学将慢性阻塞性肺疾病归属于“喘病”、“肺胀”,认为其病理机制本质为本虚标实,急性加重以标实为主,而痰浊与血瘀则为标实的关键病理因素,且在急性加重期表现得尤为明显,痰瘀阻肺、肺气不降始终是本病急性发作期的主要病理机制。已有研究证实,痰和瘀均为 AECOPD 的基本证候因素^[11-12],对于老年患者,本就有正气亏虚,感受外邪,化热入里,或素有痰瘀,郁久化热,则热、痰、瘀合而为患,因此治疗上必须清热、化痰、活血、降气,这样才能针对 AECOPD 起到全面性的治疗,迅速控制病情。在此理论的指导下,本研究针对 AECOPD 的主要病理机制和关键病理因素,清热化痰活血降气四法并施,组方全面、严谨,使热清、痰消,络通、气顺,急性期的症状即能更快缓解,更好地控制急性加重期病情。

临床研究结果也表明该治疗方法在显效率、临床症状评

分、CAT 评分的改善上均优于对照组($P<0.05$);通过肺功能的检测可以看出,治疗组在 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC 的改善上更为明显($P<0.05$);此外加用中药,对 FIB 及 CPR 的改善也更明显($P<0.05$)。因此,清热化痰活血降气法治疗中医属热证的老年 AECOPD 患者临床疗效更高,能更好地改善患者的临床症状及生活质量、肺功能水平、炎症水平和高凝状态。本法适宜临床应用,下一步尚需研究其作用机制。

参考文献

[1] 中华医学会呼吸分会. 慢性阻塞性肺部疾病诊疗指南(2013 年修订版)[J]. 中华呼吸与结核杂志,2013,36(4): 255-264.

[2] 吴饶仙,况九龙. 慢性阻塞性肺疾病临床表型的研究进展[J]. 解放军医学杂志,2013,38(6):519-523.

[3] Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test[J]. Eur Respir J,2009,34(3):648-654.

[4] 张景照,胡建军,徐健,等. 慢性阻塞性肺疾病评估测试评分与慢性阻塞性肺疾病预后因素相关性分析[J]. 第二军医大学学报,2013,34(8):839-845.

[5] Polosa R, Malerba M, Cacciola RR, et al. Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients[J]. Intern Emerg Med,2013,8(7):567-574.

[6] 黄永东,吴敏. 纤维蛋白原及纤溶性指标在慢性阻塞性肺疾病患者中的价值[J]. 检验医学与临床,2013,10(20): 2657-2658.

[7] Rosenberg SR, Kalhan R. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Translat Res,2012,159(4): 228-237.

[8] 顾鹏,陈建荣,陈令东,等. BNPCR 和 cTNI 测定对 AE-COPD 患者危险分层及预后判断的临床价值[J]. 临床急诊杂志,2014,15(2):79-81.

[9] 王敏,郑世良,程善光. 降钙素原和 C 反应蛋白对老年人下呼吸道感染病情严重程度及预后评估的价值[J]. 中国全科医学,2012,15(5):1695-1697.

[10] 林化,马春林,王荣辉,等. 血清前清蛋白、C 反应蛋白及载脂蛋白 A1 对重症肺炎患者预后评估的价值[J]. 重庆医学,2014,43(5):529-531.

[11] 王至婉,李建生,王明航,等. 基于文献的慢性阻塞性肺疾病急性加重期证候要素分布规律的研究[J]. 中华中医药杂志,2008,23(4):325-327.

[12] 王至婉,李建生,余学庆,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期证候及特征的临床调查研究[J]. 中华中医药杂志,2010,25(4):504-509.

本科实习护生专业承诺和职业倦怠的状况及其关系分析*

徐浩岚

(西南医科大学人文与管理学院医学人文教研室,四川泸州 646000)

[摘要] 目的 调查本科实习护理学生(简称护生)专业承诺及职业倦怠的状况,并探讨二者的关系。方法 采用整群抽样方法,用一般资料问卷、护理专业承诺量表及 Maslach 职业倦怠量表对 114 名本科实习护生进行调查。结果 本科实习护生专业承诺和职业倦怠处于中等水平,二者呈负相关($P<0.05$);专业承诺中专业价值认同得分最高,职业倦怠中情绪衰竭得分最高,性别、专业满意度和入学动机在两个量表上比较差异有统计学意义($P<0.05$);进一步回归分析表明,专业承诺对职业倦怠有负向预测作用。结论 本科实习护生的专业承诺和职业倦怠状况不容乐观,相关部门可通过提高护生的专业承诺来降低其职业倦怠程度。

[关键词] 本科实习护生;专业承诺;职业倦怠
[中图分类号] B849 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4566-04

随着社会的进步和科学的发展,现代医学和护理学对护理人员的素质、知识和技能等方面都提出了更高的要求,这需要更多的高等护理人才加入到护理行业中来。然而,一直以来,护理都是一个高离职率的行业,如何稳定护理人才队伍已经成为包括我国在内的许多国家卫生服务体系的一大难题。有研究表明,职业倦怠和专业承诺是影响护理人员就业意愿的重要因素^[1-4]。职业倦怠是指个体长期处于工作压力状态下所出现的一种负性的、个体化的认知与情感反应^[5],它容易发生在教育、医疗、护理、警察等以人为服务对象的职业领域中。而护理专业承诺是指对护理专业价值的认同,为护理专业努力的意愿,愿意继续从事护理工作,愿为促进护理事业发展和增进全人类健康努力的行动与意愿^[6]。本科实习护理学生(简称护生)作为即将进入护理行业的高质量护理人才,是护理劳动市场的重要且宝贵的资源,他们职业倦怠及专业承诺的状况如何,将直接影响其实习表现、护患关系、职业满意度及毕业后的留职意愿^[1]。既往研究较多针对临床护士和在校护生,而忽视了处于过渡期的实习护生尤其是本科实习护生的研究,对专业承诺和职业倦怠的关系也较少涉及。本研究以本科实习护生为对象,旨在了解该群体专业承诺和职业倦怠的状况及其关系,以期为维护实习护生身心健康、稳定高等护理人才队伍提供一点有益之处。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 3 月至 5 月,采用整群抽样的方法,在四川省某三所医科院校本科实习护生中发放问卷 120 份,回收有效问卷 114 份,有效率 95%。其中男 21 人,占 17.5%,女 94 人,占 82.5%。在“入学动机”上,“个人喜好”14 人,占 12.3%，“家庭因素”(包括父母亲友建议、就业考虑等)59 人,占 51.8%，“调剂及其他”(包括接受专业调剂、成绩刚好等因素)41 人,占 36.0%。在“专业满意度”上,“满意”12 人,占 10.5%，“一般”64 人,占 56.1%，“不满意”38 人,占 33.3%。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 包括性别、入学动机、专业满意度等方面。
1.2.2 护理专业承诺量表 量表参照文献[6],包含 4 个维度

34 个条目,以 Likert's Scale 4 分法计分(1~4 分),分数越高表明专业承诺水平越高。该量表于 2006 年修订为 3 个维度 23 个条目,分别为专业努力意愿、专业生涯留驻意愿和专业价值认同,量表的 Cronbach's α 系数为 0.93。

1.2.3 职业倦怠量表(malach burnout inventory-general survey, MBI-GS) 由 Michael 等^[7]开发,李超平等^[5]修订,包括 3 个分量表 15 个条目,分别是情感衰竭、低成就感和去人性化。该量表采用 Likert's Scale 7 分等级计分(0~6),分值越高表明倦怠程度越高。国内研究结果表明此量表具有较好的信度和效度,情感衰竭、去人性化和低成就感 3 个维度的内部一致性系数分别为 0.88、0.83 及 0.82。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行统计学处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,如组间比较采用 t 检验,单因素方差分析、Pearson 相关分析及多元逐步回归分析。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 本科实习护生专业承诺的现状及人口学变量在专业承诺上的差异

2.1.1 本科实习护生专业承诺的现状 本科实习护生专业承诺的总分及各维度分见表 1。由于各维度项目数不同,计算可得每题平均分,结果表明,本研究组专业承诺总分处于中等偏下水平(中间值 2.5)。各维度中只有专业价值认同高于中间值,专业留驻意愿和专业努力意愿均低于中间值。

2.1.2 不同人口学变量在本科实习护生专业承诺上的比较 由表 1 可知:男性在专业承诺总分及各维度上均低于女性,差异有统计学意义($t = -3.956 \sim -2.386, P<0.05$);在专业满意度上,不同专业满意度的本科实习护生在专业承诺及各维度上均差异有统计学意义($F = 3.378 \sim 26.408, P<0.05$);在入学动机上,不同入学动机组在专业承诺及各维度上均差异有统计学意义($F = 13.933 \sim 28.009, P<0.05$)。事后比较结果见表 1。

2.2 本科实习护生职业倦怠的现状及人口学变量在职业倦怠上的差异

2.2.1 本科实习护生职业倦怠的现状 本科实习护生职业倦

* 基金项目:四川医院管理和发展研究中心项目(SCYG2015-1-11)。 作者简介:徐浩岚(1975—),副教授,硕士,主要从事医学心理学的研究。

息的总分及各维度分见表 2。计算每题平均分可知,本组职业倦怠总分处于中等水平(中间值 3)。各维度中情绪衰竭和去人性化高于中间值,低成就感得分最低,低于中间值。

2.2.2 不同人口学变量在本科实习护生职业倦怠上的比较

由表 2 可知:性别在职业倦怠总分及各维度上差异无统计学意义;不同专业满意度除在低成就感维度无显著差异外,其余均差异有统计学意义($F=7.467\sim13.015,P<0.01$);不同入学动机组在职业承诺及各维度上均差异有统计学意义($F=2.597\sim7.017,P<0.05$)。事后比较结果见表 2。

表 1 专业承诺的现状 & 人口学变量在专业承诺上的差异(分)

变量	<i>n</i>	专业努力意愿	专业留驻意愿	专业价值认同	专业承诺总分
总体	114	18.31±4.25	19.91±4.24	15.57±2.78	53.78±9.59
性别					
男	20	15.70±5.24	16.70±4.81	14.25±2.22	46.65±10.33
女	94	18.86±3.82	20.59±3.80	15.85±2.82	55.30±8.75
<i>t</i>		-2.557	-3.956	-2.386	-3.885
<i>P</i>		0.017	0.000	0.019	0.000
专业满意度					
满意①	12	23.42±3.15	23.67±1.44	17.00±1.65	64.08±4.85
一般②	64	19.05±3.73	20.88±3.83	15.77±2.94	55.69±8.62
不满意③	38	15.45±3.29	17.08±3.85	14.79±2.60	47.32±7.98
<i>F</i>		26.408	19.787	3.378	23.557
<i>P</i>		0.000	0.000	0.038	0.000
事后比较(LSD 法)		①>②,①>③,②>③	①>②,①>③,②>③	①>③	①>②,①>③,②>③
入学动机					
个人喜好(1)	14	23.28±3.43	23.71±1.68	18.07±2.20	65.07±5.55
家庭因素(2)	59	18.75±3.92	20.47±4.16	16.15±2.73	55.37±8.87
调剂及其他(3)	41	15.98±3.24	17.78±3.81	13.88±1.95	47.63±6.96
<i>F</i>		22.049	13.933	19.242	28.009
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000
事后比较(LSD 法)		(1)>(2),(1)>(3),(2)>(3)	(1)>(2),(1)>(3),(2)>(3)	(1)>(2),(1)>(3),(2)>(3)	(1)>(2),(1)>(3),(2)>(3)

表 2 职业倦怠的现状 & 人口学变量在职业倦怠上的差异(分)

变量	<i>n</i>	情绪衰竭	去人性化	低成就感	职业倦怠总分
总体	114	16.00±5.40	12.21±4.80	15.67±5.26	43.88±12.17
性别					
男	20	16.20±6.72	13.75±4.99	15.65±5.45	45.60±14.63
女	94	15.96±5.11	11.88±4.72	15.67±5.25	43.51±11.64
<i>t</i>		0.182	1.590	-0.016	0.696
<i>P</i>		0.856	0.115	0.988	0.488
专业满意度					
满意①	12	11.42±3.40	9.67±4.12	15.08±7.06	36.17±11.97
一般②	64	15.13±4.60	11.28±4.52	15.70±5.43	42.11±11.19
不满意③	38	18.92±5.71	14.58±4.61	15.79±4.39	49.29±11.90
<i>F</i>		13.014	8.503	0.084	7.467
<i>p</i>		0.000	0.000	0.919	0.001
事后比较(LSD 法)		③>①,③>②,②>①	③>①,③>②		③>①,③>②
入学动机					
个人喜好(1)	14	12.14±2.88	9.71±3.60	13.79±5.37	35.64±8.09
家庭因素(2)	59	15.85±4.92	11.66±4.40	15.17±5.47	42.67±11.65
调剂及其他(3)	41	17.54±6.07	13.85±5.23	17.02±4.68	48.41±12.39

续表 2 职业倦怠的现状 & 人口学变量在职业倦怠上的差异 (x̄±s, 分)

变量	n	情绪衰竭	去人性化	低成就感	职业倦怠总分
F		5.697	5.012	2.597	7.017
P		0.004	0.008	0.079	0.001
事后比较(LSD法)		(3)>(1),(2)>(1)	(3)>(1),(3)>(2)	(3)>(1)	(3)>(1),(3)>(2),(2)>(1)

2.3 本科实习护生专业承诺与职业倦怠的相关性分析 由表 3 可知,除低成就感与专业留驻意愿外,职业倦怠各维度及总分与专业承诺各维度及总分均呈负相关($r = -0.590 \sim -0.191, P < 0.05$)。

表 3 专业承诺与职业倦怠的相关系数(r)

项目	情绪衰竭	玩世不恭	低成就感	职业倦怠总分
专业努力意愿	-0.528	-0.522	-0.200	-0.527
专业留驻意愿	-0.448	-0.522	-0.003	-0.406
专业价值认同	-0.279	-0.441	-0.349	-0.448
专业承诺总量表	-0.513	-0.590	-0.191	-0.543

2.4 本科实习护生专业承诺与职业倦怠的多元回归分析 以专业承诺的 3 个维度作为自变量,分别以职业倦怠的 3 个维度作为因变量,进行逐步多元回归,结果显示,专业努力意愿进入以情绪衰竭为因变量的回归方程,可解释 27.9%的变异量;专业留驻意愿和专业价值认同进入以去人性化为因变量的回归方程,二者可共同解释 33.7%的变异量;专业价值认同进入以低成就感为因变量的回归方程,可解释 12.2%的变异量,见表 4。

表 4 本科实习护生专业承诺与职业倦怠的回归分析

因变量	预测变量	R ²	F	P	B	β	t
情绪衰竭		0.279	43.406	0.000			
	专业努力意愿				-0.671	-0.528	-6.588
去人性化		0.337	28.273	0.000			
	专业留驻意愿				-0.467	-0.412	-4.892
	专业价值认同				-0.479	-0.278	-3.297
低成就感		0.122	15.506	0.000			
	专业价值认同				-0.659	-0.349	-3.938

3 讨 论

3.1 本科实习护生专业承诺的整体水平不高 在本研究中,专业承诺总体处于中等偏下水平,各维度中专业价值认同得分最高,专业努力意愿得分最低。这与一些研究者的结果一致^[8-9]。究其原因,可能是护生在入学后接受了职业道德教育、护理伦理教育等,对护理专业的工作性质、社会意义和价值还是认可的,因此专业价值认同维度分值最高。但由于大多数护生并非出于个人喜好选择护理专业(本研究中个人喜好仅占 12.3%),加之护理工作的繁琐辛劳、社会“重医轻护”的现实以及临床护理工作未拉开护理人才的使用层次,本科护生的优势和自我价值在工作中得不到充分体现等原因,使得部分护生在专业留驻意愿尤其是专业努力意愿上得分偏低。

3.2 本科实习护生职业倦怠中的情绪衰竭明显 本研究组职业倦怠总体处于中等水平,其中情绪衰竭得分最高,其次是去人性化和低成就感。这与李超平等^[10-12]的研究结果类似。情

绪衰竭得分居高原因主要在于,(1)现阶段我国不容乐观医(护)患关系及伤/杀医(护)事件严重伤害了医护人员的职业情感,现实与理想的巨大反差对于刚刚进入护理行业的实习护生显然是不小的心理冲击^[13];(2)临床中单调繁琐的护理工作、较低的护理地位、辛劳的夜班制度也使得部分实习护生难以适应;(3)我国的低医护比使得护生时常处于身心疲惫状态。情绪衰竭是职业倦怠的核心成分,职业倦怠的加速模型认为,倦怠中某一维度的出现可加速另一个维度的发展,情感衰竭最早产生,随即可逐渐引发消极的工作态度并最终导致工作无效能感^[10,14]。

3.3 性别、入学动机、专业满意度等在护生专业承诺和职业倦怠上差异显著 从性别来看,主动选择护理专业的男性还是极少的,女性在专业承诺总分及各维度上均显著优于男性。这应该与传统的职业价值观将护理行业主要定位为女性角色有关,男性护生虽然就业相对容易,但会承担因“角色错位”带来的更大的心理压力。从入学动机来看,不同入学动机组在专业承诺和职业倦怠上差异显著,“个人喜好”组(12.3%)有更高的专业承诺和更低的职业倦怠。而其他绝大部分护生由于缺乏个人主观能动性,较少考虑自己的兴趣爱好、理想抱负,对护理专业的心理认同度和专业学习的行为投入度可能会较低^[15-16]。从专业满意度来看,总体而言,专业不满意组在专业承诺上要弱于其他组,而在职业倦怠上要高于其他组。这提示在高等护理教育中,应该采取各种有效途径(如加强专业思想教育、帮助护生明确角色定位、增强护生社会支持系统等)提高护生的专业满意度。

3.4 本科实习护生专业承诺与职业倦怠呈一定负相关且前者对后者有一定预测作用 本研究显示,本科实习护生专业承诺与职业倦怠存在一定负相关关系。回归分析结果表明,提高专业努力意愿可降低情绪衰竭的程度;提高专业留驻意愿和价值认同可降低职业倦怠中去人性化的程度;增强专业价值认同可降低职业倦怠中的低成就感。专业承诺较高的护生,对护理行业的价值认同较高,愿意将其作为长期甚至终身的职业目标,并在该领域通过自身努力实现自我价值。这种心理的认同和行为的努力会使他们更适应新的环境和角色转变,并能更积极有效地应对新环境中的种种困难挫折,使得职业倦怠感难以滋生。因此,相关教育机构和管理部门应该多途径入手提高护生的专业承诺水平,如在大学前的教育体系中设置职业生涯课程,使学生能够知己知彼;进入大学后应进行全程的专业思想教育,包括实习期带习老师的言语及身体力行的专业思想引领;改革本科护生的课程体系及临床用人体系,使本科护生的才能优势能够更好地得以发挥;建构本科护生完善的社会支持系统,包括家庭的支持、老师的肯定和积极赞誉及同学之间的相互鼓励;另外,社会应该积极营造“尊医重护”的和谐氛围等。这些措施和途径都可以提升本科实习护生的专业承诺水平降低其职业倦怠感。

专业承诺和职业倦怠是衡量实习护生身心健康和就业意向的重要指标,专业承诺能有效预测职业倦怠的程度。护生个

人、学校、医院和社会应共同努力,为稳定和发展高等护理人才队伍尽力,这是关系每个社会个体能否享受优质护理服务和全

社会文明发展程度的重要举措。

参考文献

[1] Coomber B,Barriball KL. Impact of job satisfaction components on intent to leave and turnover for hospital-based nurses:a review of the research literature[J]. J Nurs Stud,2007,44(2):297-314.

[2] Jourdain G,Chenevert D. Job demands-resources, burnout and intention to leave the nursing profession:a questionnaire survey[J]. Int J Nurs Stud,2010,47(6):709-722.

[3] 王霞. 护士工作环境对职业倦怠的影响[J]. 护理管理杂志,2013,13(7):460-462.

[4] 吕桂云,潘纯媚,李来凉,等. 护理人员专业承诺对离职意图影响之探讨[J]. 高雄医学科学杂志,2001,17(7):364-371.

[5] 李超平,时勘. 分配公平与程序公平对工作倦怠的影响[J]. 心理学报,2003,35(5):677-684.

[6] 吕桂云,邱香兰. 护生专业承诺之研究[J]. 护理研究(台湾),1998,6(2):109-120.

[7] Maslach CH,Schaufeli WB,Leiter MP. Job Burnout[J]. Ann Rev Psychol,2001,52(1):397-422.

• 经验交流 • doi:10.3969/j. issn. 1671-8348. 2016. 32. 034

[8] 赵莉,谭敏,雷蓉. 本科护生专业承诺的现状调查[J]. 国际护理学杂志,2011,30(12):1863-1865.

[9] 张温温,温肇霞,韩舒,等. 本科护生人文素质与专业承诺的相关性研究[J]. 青岛大学医学院学报,2014,50(3):273-276.

[10] 李超平,时勘,罗正学,等. 医护人员工作倦怠的调查[J]. 中国临床心理学杂志,2003,11(3):170-172.

[11] 赵玉芳,张庆林. 医生职业倦怠研究[J]. 心理科学,2004,27(5):1137-1138.

[12] 闫嵩悦,计红苹,张晓忠,等. 临床护士人格特征、职业倦怠与应对方式相关性研究[J]. 中国医院管理,2016,36(1):75-77.

[13] 烟然,吕红亮,刘毅. 医务人员职业倦怠研究进展[J]. 现代预防医学,2015,42(19):3489-3492.

[14] 余菊芬,马智群. 乐山市临床护士一般自我效能感与职业倦怠的调查研究[J]. 重庆医学,2014,43(8):957-959.

[15] 徐浩岚,张介平,游向宇. 护生专业承诺及影响因素研究[J]. 护理研究,2011,25(8):2183-2184.

[16] 周静. 高职护生专业认同和学习倦怠分析[J]. 中国学校卫生,2012,33(9):1132-1134.

(收稿日期:2016-04-16 修回日期:2016-05-29)

高同型半胱氨酸血症对 2 型糖尿病患者周围神经传导速度的影响

余 洋,何 峰

(重庆市江北区中医院神经内科 400020)

[摘要] 目的 探讨高同型半胱氨酸血症(Hcy)对 2 型糖尿病患者周围神经的影响和意义。方法 选取 2014 年 5 月至 2015 年 10 月在该院就诊或住院的 2 型糖尿病患者 60 例。所有研究对象清晨空腹静静脉空腹血,检测 Hcy、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、血糖、血脂水平,将患者分为高 Hcy 组和正常 Hcy 组,通过神经电生理检查分析比较各组周围神经传导速度的差异。结果 与正常 Hcy 组相比较,高 Hcy 组糖尿病周围神经病变(DPN)患者显著增多($P<0.01$),且感觉和运动神经传导速度明显减慢($P<0.05$)。高 Hcy 组中不同 Hcy 水平亚组,感觉和运动神经传导速度差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 高 Hcy 血症是 2 型糖尿病患者周围神经病变的一个重要相关因素,降低血浆 Hcy 水平可能会提高周围神经传导速度进而改善糖尿病患者周围神经病变。

[关键词] 高同型半胱氨酸;糖尿病周围神经病变;神经电生理

[中图分类号] R745.4 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4569-03

同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)是一种含硫氨基酸,由饮食中摄取的蛋氨酸在三磷酸苷作用下形成 S-腺苷蛋氨酸,再经甲基转移酶作用生成 S-腺苷 Hcy,然后脱去腺苷成为 Hcy^[1]。造成血浆 Hcy 水平升高的原因主要有以下几个。(1)二甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)的基因突变(最常见为 C677T 点突变)^[2]和胱硫醚-13 合成酶(CBS)的基因突变(以位于 287 密码子的 844ins68bp 和位于 307 密码子的 C919A 最常见)^[3],导致 MTHFR 和 CBS 活性减低,从而影响 Hcy 向蛋氨酸和半胱氨酸的代谢转化。(2)饮食因素:叶酸、维生素 B₁₂、维生素 B₆ 缺乏通过影响 MTHFR 和 CBS 的活性从而影响 Hcy 的代谢转化。另外吸烟、饮酒、大量饮用咖啡可影响维生素及

叶酸的吸收从而影响 Hcy 的代谢。(3)疾病药物影响:甲状腺功能减退、肾功能衰竭、严重贫血、恶性肿瘤等疾病及应用甲氨蝶呤、抗癫痫药、利尿药等药物可致 Hcy 水平升高。近年研究发现 2 型糖尿病伴周围神经病变患者血浆 Hcy 含量升高,推测血浆 Hcy 和 2 型糖尿病周围神经病变有一定相关性,但血浆 Hcy 和 2 型糖尿病周围神经病变具体指标的相关性研究较少。本研究为回顾性病例对照研究,旨在探讨血浆 Hcy 对 2 型糖尿病周围神经传导速度的影响和意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 5 月至 2015 年 10 月在本医院就诊或住院的 2 型糖尿病患者 60 例,诊断标准符合 1999 年 WHO 专家

委员会报告标准。糖尿病周围神经病变(DPN)判断标准^[4]:出现痛、温、触、压等感觉异常或肌力减弱等运动异常的症状和体征加肌电图电生理检查感觉或运动神经至少两项神经传导异常。除外中枢神经系统疾病、明显的周围血管病变、肾功能不全($Cr>178\text{ }\mu\text{mol/L}$)、严重肝病、心脏衰竭、呼吸衰竭、慢性酒精中毒、药物或其他原因所导致的周围神经病变^[4]。所有研究对象按 Hcy 检测值分为高 Hcy 组($>15\text{ }\mu\text{mol/L}$)和正常 Hcy 组($5\sim 15\text{ }\mu\text{mol/L}$)。在性别、年龄、吸烟史、病程、糖化血红蛋白(HbA1c)、血压[SBP(收缩压);DBP(舒张压)]、血脂[总胆固醇(TC);三酰甘油(TG)]和肾功能[BUN(尿素氮);Cr(肌酐)]方面,高 Hcy 组和正常 Hcy 组比较差异无统计学意义,见表 1。

表 1 两组一般情况和生化指标比较			
项目	高 Hcy 组($n=24$)	正常 Hcy 组($n=36$)	P
性别(男/女)	13/11	16/20	0.46
吸烟史(%)	12.5	11.1	0.87
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	58.3 ± 16.2	56.4 ± 18.3	0.66
病程($\bar{x}\pm s$,年)	9.2 ± 4.3	8.3 ± 5.4	0.42
HbA1c($\bar{x}\pm s$,%)	9.2 ± 2.2	8.5 ± 2.6	0.28
SBP($\bar{x}\pm s$,mmHg)	130.3 ± 20.2	125.2 ± 15.3	0.11
DBP($\bar{x}\pm s$,mmHg)	75.4 ± 15.3	70.2 ± 12.4	0.16
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	6.5 ± 2.6	6.0 ± 2.2	0.43
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.4 ± 1.6	2.2 ± 1.6	0.16
BUN($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.8 ± 2.6	5.4 ± 2.4	0.54
Cr($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	75.4 ± 12.3	70.2 ± 15.1	0.18

1.2 方法

表 3 高 Hcy 组不同 Hcy 亚组及正常 Hcy 组和高 Hcy 组间神经传导速度的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	高 Hcy 组		P	高 Hcy 组 (n=24)	正常 Hcy 组 (n=36)	P
	Hcy>30 μmol/L(n=10)	15 μmol/L<Hcy<30 μmol/L(n=14)				
正中神经						
MCV(m/s)	52.56±3.46	55.47±3.86	0.004	54.24±3.28	57.26±4.48	0.006
SCV(m/s)	41.48±4.54	45.44±4.75	0.002	44.32±4.65	48.24±5.86	0.008
尺神经						
MCV(m/s)	53.36±5.24	56.54±5.46	0.029	54.78±5.78	58.24±4.65	0.013
SCV(m/s)	40.64±4.86	44.25±5.32	0.010	42.34±5.24	46.65±4.78	0.002
桡神经						
MCV(m/s)	53.45±5.78	56.42±4.65	0.030	54.52±5.43	58.36±4.65	0.005
SCV(m/s)	40.25±5.46	44.28±5.24	0.006	43.42±5.56	47.65±4.76	0.002
腓总神经						
MCV(m/s)	43.44±4.28	46.56±4.36	0.008	44.67±4.43	48.78±6.65	0.001
SCV(m/s)	24.56±3.54	28.45±3.65	0.001	27.24±3.86	32.56±3.74	0.000
胫神经						
MCV(m/s)	41.65±3.44	44.36±3.55	0.005	43.43±3.65	46.67±5.78	0.002
SCV(m/s)	31.78±3.86	36.45±3.65	0.000	37.68±3.54	41.54±2.65	0.000

MCV:运动传导速度;SCV:感觉传导速度。

1.2.1 血浆 Hcy 检测 所有研究对象清晨采肘正中静脉空腹血,EDTA 抗凝,以美国 Beckman Coulter 全自动生化仪 AU680 检测 Hcy。本院实验室 Hcy 正常值为 $5\sim 15\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。按检测值进行分度: $15\sim <30\text{ }\mu\text{mol/L}$ 为轻度; $30\sim 100\text{ }\mu\text{mol/L}$ 为中度; $>100\text{ }\mu\text{mol/L}$ 为重度。^[5]

1.2.2 肾功能、血糖、血脂检测 所有研究对象清晨采肘正中静脉空腹血,EDTA 抗凝,同样以美国 Beckman Coulter 全自动生化仪 AU680 检测 BUN、Cr、血糖、血脂。

1.2.3 周围神经病变检查 所有入选患者经过病史、体格检查和电生理检查对周围神经进行评价。电生理检查采用上海海神 NDI-092 型肌电图诱发电位仪,进行感觉神经传导速度(SCV)、运动神经传导速度(MCV)检测。检查神经选择双侧正中神经、尺神经、桡神经、腓总神经和胫神经,由相同技术人员在室温 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 左右操作完成。

1.3 统计学处理 使用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间均数比较采用 t 检验,计数资料采用率表示,组间率比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

血 Hcy 水平与糖尿病周围神经病变(DPN)的关系。与正常 Hcy 组 DPN 患者 10 例相比,高 Hcy 组 DPN 患者显著增多,有 18 例($P<0.05$),见表 2,且感觉和运动神经传导速度明显减慢(表 3)。高 Hcy 组中不同 Hcy 水平亚组,感觉和运动神经传导速度差异有统计学意义(表 3)。

表 2 高 Hcy 组和正常 Hcy 组 DPN 例数比较(n)			
组别	n	DPN	非 DPN
高 Hcy	24	18	6
正常 Hcy	36	10	26

3 讨 论

DPN 是糖尿病常见的三大慢性并发症之一,也是糖尿病足的重要危险因素,是糖尿病患者致残和生活质量下降的常见原因^[6]。血浆 Hcy 水平与糖尿病关系密切。Fonseca 等^[7]研究显示胰岛素水平与血浆 Hcy 水平之间存在负相关,推测其可能机制是血浆胰岛素水平升高,蛋白质合成随之加强,Hcy 向蛋氨酸和半胱氨酸转化加强,从而加速 Hcy 的代谢。2 型糖尿病患者血浆胰岛素水平相对或绝对不足可能造成 Hcy 升高,Hcy 升高将加重 DPN 的发生和发展。而胰岛素的治疗却能给伴周围神经病变的 2 型糖尿病患者带来更大受益,不仅仅是因为血糖的控制。胰岛素增加了表皮神经纤维轴突的密度和长度被认为是一个重要机制。而表皮神经纤维轴突的减少被认为是糖尿病周围神经病变患者一个重要的病理特征^[8]。Witzel 等^[9]发现 MTHFR 是糖尿病周围神经病变的重要基因危险因素。Yigit 等^[10]揭示了 MTHFR 基因 C677T 突变和糖尿病周围神经病变及糖尿病视网膜病变高度相关。Ho 等^[11]发现高 Hcy 对神经系统的神经纤维和神经细胞 DNA 将产生损害,通过氧化应激等机制有直接的细胞毒性作用,促进神经细胞凋亡。Molina 等^[12]发现用 SW 单纤维试验检测出的患周围神经病变的糖尿病患者血浆 Hcy 水平更高。Zheng 等^[13]荟萃分析了 6 项研究的 603 名患周围神经病变的糖尿病患者和 687 名健康人群,比较了两者血浆 Hcy 总的标准均数差 SMD 为 1.23(95%CI:1.09~1.36, $P<0.01$),指出血浆 Hcy 和糖尿病周围神经病变相关,且高加索人较亚洲人相关性更强。国内的学者也得出了 Hcy 与糖尿病周围神经病变高度相关的一致结论^[14-16]。

通过本研究也证实了血浆 Hcy 水平与糖尿病周围神经病变之间存在密切关系。伴高 Hcy 的 2 型糖尿病患者 DPN 的发生率高,而且通过神经电生理证实,血浆中 Hcy 水平越高上、下肢感觉和运动神经传导速度减慢越明显,提示血浆 Hcy 水平与 DPN 严重程度密切相关,那么通过降低血浆 Hcy 水平就可能提高周围神经传导速度进而改善糖尿病患者周围神经病变,这一结果对糖尿病周围神经病变的防治具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] Fraton V, Brandi ML. B vitamins, homocysteine and bone health[J]. *Nutrients*, 2015, 7(4): 2176-2192.
- [2] Bhatia P, Singh N. Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2015, 29(6): 522-528.
- [3] Pezzini A, Del Zotto E, Archetti S, et al. Plasma homocysteine concentration, C677T MTHFR genotype, and 844ins68bp CBS genotype in young adults with spontaneous cervical artery dissection and atherothrombotic stroke

- [J]. *Stroke*, 2002, 33(3): 664-669.
- [4] 胡仁明, 樊东升. 糖尿病周围神经病变诊疗规范[J]. *中国糖尿病杂志*, 2009, 17(8): 638-640.
- [5] 宋加居, 白梅, 赵弘轶. 同型半胱氨酸引起心脑血管疾病机制研究进展[J]. *中华高血压杂志*, 2015, 23(1): 339-340.
- [6] Papatheodorou K, Banach M, Edmonds M, et al. Complications of diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 7(12): 189-202.
- [7] Fonseca VA, Fink LM, Kern PA. Insulin sensitivity and plasma homocysteine concentrations in non-diabetic obese and normal weight subjects[J]. *Atherosclerosis*, 2003, 167(1): 105-109.
- [8] Amer DA. Standards of medical care in diabetes-2013[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(1): 11-66.
- [9] Witzel II, Jelinek HF, Khalaf K, et al. Identifying common genetic risk factors of diabetic neuropathies[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2015, 6(5): 88-89.
- [10] Yigit S, Karakus N, Inanir A. Association of MTHFR gene C677T mutation with diabetic peripheral neuropathy and diabetic retinopathy[J]. *Mol Vis*, 2013, 19(7): 1626-1630.
- [11] Ho PI, Ortiz D, Rogers E, et al. Multiple aspects of homocysteine neurotoxicity: glutamate excitotoxicity, kinase hyperactivation and DNA damage[J]. *J Neurosci Res*, 2002, 70(5): 694-702.
- [12] Molina M, Gonzalez R, Folgado J, et al. Correlation between plasma concentrations of homocysteine and diabetic polyneuropathy evaluated with the Semmes-Weinstein monofilament test in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Med Clin(Barc)*, 2013, 141(9): 382-386.
- [13] Zheng LQ, Zhang HL, Guan ZH, et al. Elevated serum homocysteine level in the development of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 15365-15375.
- [14] 刘颖, 张玉娟, 杨叔禹. 2 型糖尿病周围神经病变与生化指标的相关性[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(6): 999-1001.
- [15] 姜霁纹, 冯立群, 张淑平, 等. 高同型半胱氨酸血症患者的周围神经损害及治疗观察[J]. *中国医药*, 2014, 9(5): 661-665.
- [16] 李媛媛, 沈薇薇, 袁硕. 同型半胱氨酸对糖尿病周围神经病变影响的研究进展[J]. *大众科技*, 2015, 17(194): 72-74.

(收稿日期: 2016-04-15 修回日期: 2016-05-28)

糖尿病伴慢性肾脏病的临床病理分析

黄 莉¹,张燕飞²

(1. 广西医科大学第一附属医院肾内科, 南宁 530021; 2. 广西医科大学研究生学院, 南宁 530021)

[摘要] **目的** 回顾性分析 100 例糖尿病患者的临床表现及肾脏病理类型,探讨肾穿刺活检对糖尿病伴慢性肾脏病的诊断价值。**方法** 选择自 2004 年 12 月至 2014 年 12 月在广西医科大学第一附属医院住院的 100 例糖尿病患者,符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断标准,并行肾活检检查。按肾脏病理结果分为糖尿病肾病(DN)组(33 例),非糖尿病肾病(NDRD)组(67 例),比较其一般临床资料、实验室检查及病理。**结果** 两组患者年龄、男女比例、体质量指数、合并冠心病例数、舒张压差异无统计学意义;DN 组糖尿病病程长于 NDRD 组($P=0.000$),DN 组收缩压高于 NDRD 组($P=0.006$)。DN 组合并蛋白尿比例大于 NDRD 组($P=0.000$),尿蛋白定量高于 NDRD 组($P=0.020$),合并大量蛋白尿比例高于 NDRD 组($P=0.018$),血清肌酐高于 NDRD 组($P=0.007$)。两组并发糖尿病周围神经病变比例比较差异无统计学意义,DN 组合并糖尿病性视网膜病变比例高于 NDRD 组($P=0.000$)。糖尿病病程、收缩压、合并糖尿病性视网膜病变是糖尿病肾病的危险因素。**结论** 肾活检病理检查是鉴别 DN 与 NDRD 最重要方法,特别是糖尿病病程短,出现蛋白尿而无糖尿病性视网膜病变的患者。

[关键词] 糖尿病;糖尿病肾病;非糖尿病肾病;肾活检

[中图分类号] R587.1;R692.3+9;R365 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4572-03

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最常见的微血管病变,是慢性肾脏病(CKD)的一种重要类型,是导致终末期肾脏病(ESRD)的常见原因;随着肾活检术的开展,已发现部分糖尿病患者的肾脏损害与糖尿病无关,且部分患者在诊断糖尿病的同时可能已经合并其他肾脏病变,即非糖尿病肾病(NDRD),NDRD 主要指糖尿病合并原发性肾小球疾病;因 DN 与 NDRD 的发病机制、临床表现、治疗方案及预后均有较大差异,因此,能否准确诊断 DN 与 NDRD 直接关系到患者的后续治疗及疾病预后。近年提出了糖尿病伴 CKD 的新概念,糖尿病伴 CKD 包括 DN 及 NDRD,旨在重视 DN 与 NDRD 的鉴别,本文拟对 100 例临床诊断糖尿病,同时行肾活检术的患者的临床表现、实验室检查及肾脏病理特点进行分析,探讨糖尿病伴 CKD 的病理特点及肾活检对糖尿病伴 CKD 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析于 2004 年 12 月 1 日至 2014 年 12 月 1 日在广西医科大学第一附属医院住院的 100 例糖尿病患者(男 68 例,女 32 例),纳入的病例均符合以下标准:(1)符合 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准;(2)同时行 B 超引导下肾活检术,患者的临床及病理资料完整。依据肾活检病理结果将 100 例糖尿病患者分为 DN 组,NDRD 组。其中 DN 组患者 33 例(男 25 例,女 8 例),NDRD 组患者 67 例(男 43 例,女 24 例)。

1.2 方法

- 1.2.1 一般资料收集** 统计两组患者的年龄、性别、身高、体质量、糖尿病病程、收缩压、舒张压、是否合并冠心病(CHD),描述分析其分布情况。计算体质量指数(BMI)=[体质量(kg)/身高²(m²)]。
- 1.2.2 实验室资料** 收集患者入院时的实验室检查结果:尿蛋白定性、24 h 尿液蛋白定量、尿红细胞位相、血清肌酐、糖化血红蛋白(HbA1c)。
- 1.2.3 糖尿病其他并发症** 是否合并糖尿病性视网膜病变(DR)及糖尿病周围神经病变(DPN)。
- 1.2.4 肾组织活检术** 经 B 超引导下肾穿刺活检所得肾组织常规行光镜检查、免疫病理、电镜检查。采用半定量方法对系膜细胞增生程度、肾小管和间质病变范围、炎细胞浸润程度、小血管病变进行分析。
- 1.3 统计学处理** 应用 SPSS16.0 统计软件分析资料,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异采用秩和检验;计数资料用构成比、率表示,组间差异采用 χ^2 检验;疾病的危险因素分析采用二分类非条件 Logistic 回归分析。按 $\alpha=0.05$ 检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。
- 2 结果**
- 2.1 一般资料** 比较两组患者年龄、男女比例、BMI、合并冠心病情况及舒张压比较,差异无统计学意义($P>0.05$);DN 组 DM 病程较 NDRD 组长,收缩压的数值较 NDRD 组高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	性别(男/女)	糖尿病病程(月)	BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	冠心病(<i>n</i>)	收缩压($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	舒张压($\bar{x} \pm s$,mm Hg)
DN 组	33	51.76±7.93	25/8	52.69*	23.8±2.68	2	153.9±26.46*	81.88±17.60
NDRD 组	67	54.2±10.68	43/24	22.50	25.0±4.38	3	140.7±22.53	81.72±13.70
<i>Z</i> / χ^2		−0.284	1.362	−3.670	−1.084	0.117	−2.757	−0.521
<i>P</i>		0.199	0.243	0.000	0.278	0.733	0.006	0.602

* : $P<0.05$,与 NDRD 组比较。

表 2 两组患者实验室检测结果比较

组别	<i>n</i>	尿蛋白定性 [<i>n</i> (%)]	尿蛋白定量 (mg/24 h)	大量蛋白尿 [<i>n</i> (%)]	肾小球源性血尿 [<i>n</i> (%)]	糖化血红蛋白 ($\bar{x}\pm s$,%)	血清肌酐 ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)
DN 组	33	33(100) *	8 763 *	19(57.5) *	1(3)	7.75 $\pm$ 2.16	217.27 $\pm$ 161.01 *
NDRD 组	67	61(91)	5 058	22(32.8)	8(12)	7.41 $\pm$ 2.63	153.01 $\pm$ 125.08
<i>Z</i> / χ^2		4.992	−2.776	5.594	2.143	−1.756	−2.608
<i>P</i>		0.025	0.006	0.018	0.143	0.079	0.007

* :*P*<0.05,与 NDRD 组比较。

2.2 实验室检测结果 DN 组合并蛋白尿比例较 NDRD 组高、尿蛋白程度较 NDRD 组重、血清肌酐高于 NDRD 组,差异有统计学意义(*P*<0.05);两组合并肾小球源性血尿的比例、糖化血红蛋白比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

2.3 糖尿病其他并发症 两组合并 DR 比例、合并 DPN 比例比较,合并 DPN 比例差异无统计学意义(*P*>0.05);DN 组合并 DR 比例大于 NDRD 组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

表 3 两组患者其他并发症比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	糖尿病性视网膜病变	糖尿病周围神经病变
DN 组	33	15(45) *	4(12)
NDRD 组	67	4(6)	2(3)
χ^2		15.623	1.853
<i>P</i>		0.000	0.173

* :*P*<0.05,与 NDRD 组比较。

2.4 糖尿病并 DN 影响因素 Logistic 回归分析 以 DN 为应变量,以糖尿病病程、收缩压、合并 DR、糖化血红蛋白、尿蛋白定量、血清肌酐为自变量,进行二分类非条件 Logistic 回归分

析,结果表明:糖尿病病程、收缩压、合并 DR 是 DN 的危险因素,见表 4。

表 4 糖尿病并 DN 影响因素的 Logistic 回归分析

项目	β	<i>S.E</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i>	<i>P</i>
糖尿病病程	0.012	0.006	3.671	1.012	0.005
收缩压	0.027	0.012	5.115	1.004	0.024
合并 DR	−2.213	0.645	11.436	0.030	0.001
糖化血红蛋白	0.097	0.092	1.108	0.920	0.293
尿蛋白定量	−19.864	13583.104	0.000	0.000	0.999
血清肌酐	0.002	1.844	1.214	0.999	0.270

2.5 肾组织活检

2.5.1 光镜结果 两组患者肾活检光镜检查结果比较,DN 组肾小球球性硬化比例高于 NDRD 组,系膜细胞增生程度重于 NDRD 组,肾小管和间质的病变范围较 NDRD 组广泛,肾间质炎细胞浸润程度重于 NDRD 组,小血管病变比例高于 NDRD 组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 5。

表 5 两组患者肾活检光镜检查结果

组别	<i>n</i>	肾小球总数 (<i>n</i>)	肾小球球性 硬化比例(%)	肾小球节段性 硬化比例(%)	系膜细胞 增生(+)	肾小管和间质 病变范围(+)	肾间质炎 细胞浸润(+)	小血管 病变比例(%)
DN 组	33	18	33.5 *	3.5	1.515 *	1.515 *	1.515 *	69.6 *
NDRD 组	67	15	17.4	3.9	1.000	1.089	1.089	23.8
<i>Z</i>		−1.218	−3.553	−0.371	−4.222	−4.487	−2.565	19.509
<i>P</i>		0.223	0.000	0.711	0.000	0.000	0.010	0.000

* :*P*<0.05,与 NDRD 组比较。

2.5.2 DN 组病理类型 弥漫性肾小球硬化型 21 例(56%),结节硬化性肾小球硬化型有 12 例(36%)。

2.5.3 NDRD 组病理类型 原发性性肾小球疾病有 62 例(92.5%),具体病理类型统计结果见表 5,原发性肾小球疾病中以膜性肾病及 IgA 肾病为主,见表 6。

表 6 NDRD 组肾活检病理

病理类型	<i>n</i>	比例(%)
原发性肾小球疾病	62	92.5
轻微肾小球病变	5	7.5
局灶节段性病变	9	13.9
弥漫性肾小球肾炎	37	55.2
膜性肾病	23	34.3

续表 6 NDRD 组肾活检病理

病理类型	<i>n</i>	比例(%)
增生性肾炎	7	10.4
硬化性肾小球肾炎	7	10.4
IgA 肾病	11	16.4
良性小动脉性肾硬化症	2	3.0
代谢疾病所致的肾小球病变	3	4.5
肾淀粉样变	1	1.5
肥胖相关性肾小球病	1	1.5
酒精性肾病	1	1.5

3 讨 论

蛋白尿及肾功能减退是糖尿病进展到 DN 的重要临床表现,但并非所有出现蛋白尿或肾功能减退的糖尿病患者就是

DN,Prakash 等^[1]指出随着肾活检术的开展,已发现部分糖尿病患者的肾脏损害与糖尿病无关,且部分患者在诊断糖尿病的同时可能已经合并其他肾脏病变。本研究纳入的 100 例糖尿病患者,经肾活检病理明确诊断 NDRD 的患者有 67 例(67%),与 Prakash 等^[1]研究结果较一致;NDRD 组平均糖尿病病程为 22.5 个月,而平均糖尿病病程达 52.6 个月,DN 组糖尿病病程长于 NDRD 组,这与 Soni 等^[2]的研究结果一致,戴或君等^[3]研究也显示糖尿病病程是 DN 发生与否的危险因素。因此糖尿病病程短且合并蛋白尿要排除 NDRD 的可能^[4]。由于 DN 晚期往往出现大量蛋白尿,甚至达到肾病综合征水平,本研究资料显示,DN 组合并蛋白尿的程度重于 NDRD 组,DN 组肾功能损害的程度重于 NDRD 组,DN 组平均血清肌酐 217 $\mu\text{mol/L}$,高于 NDRD 组 153 $\mu\text{mol/L}$,这与 Soni 等^[2]的研究结果一致,可能与纳入的 DN 患者大多为 DN 晚期患者有关。

糖尿病性视网膜病变是糖尿病的微血管并发症之一,长期慢性高血糖是其发病基础,其病理主要表现为毛细血管基底膜增厚^[5]。病程长、高收缩压的 2 型糖尿病患者,微血管病变发生的越多^[6]。徐亚兰^[7]在 2 型糖尿病肾脏损害与糖尿病性视网膜病变相关性的临床和病理研究中指出,蛋白尿与糖尿病性视网膜病变之间存在相关性,对于具有显性清蛋白尿的 2 型糖尿病患者,糖尿病性视网膜病变与 DN 明显相关,推测糖尿病性视网膜病变与 DN 之间可能具有相同的发病机制。本次研究提示 DN 组合并糖尿病性视网膜病变患者比例大于 NDRD 组,且糖尿病患者合并糖尿病性视网膜病变是 DN 的危险因素,进一步提示对于无糖尿病性视网膜病变的糖尿病患者,如出现显性清蛋白尿,建议行肾活检明确诊断。

KDOQI 指出强化降压更有效延缓肾小球滤过率下降(血压控制在 140/80 mm Hg 较为适宜),肾脏终点事件与治疗后收缩压水平正相关,收缩压较舒张压更容易损害肾功能^[8]。本研究结果显示 DN 组收缩压高于 NDRD 组,回归分析显示收缩压是 DN 的危险因素。肾脏专科临床医师应更加积极地控制 DN 患者的收缩压,以减轻因收缩压过高导致的肾功能损害。

血尿是肾脏疾病常见的临床表现,特别是肾小球肾炎,其血尿常为无痛性、全程性血尿,血尿伴有大量蛋白尿多提示肾小球源性。肾小球源性血尿产生的主要机制为肾小球基底膜断裂,红细胞通过该断裂缝时受血管压力挤压受损,而 DN 的病理表现为基底膜增厚,因此临床 DN 患者较少出现血尿。若 2 型糖尿病患者病程小于 10 年,出现非均一性红细胞血尿或棘形红细胞血尿时,倾向于诊断 NDRD^[9]。本资料两组患者肾小球源性血尿情况比较,差异无统计学意义,这可能与本组资料 NDRD 组病理类型以膜性肾病为主有关。

NDRD 的种类有很多,几乎包括了所有的原发性肾小球疾病;系统性疾病所致肾小球肾炎,如狼疮性肾炎、过敏性紫癜肾炎;除 DN 以外的其他代谢性疾病所致肾小球肾炎,如肾淀粉样变、肥胖相关性肾小球肾炎;还包括良性小动脉性肾硬化症,即高血压性肾病等继发性肾小球肾炎。本组资料中 NDRD 组原发性肾小球疾病有 62 例,其中膜性肾病 23 例,这与 Yang 等^[10]研究结果一致;IgA 肾病次之,有 11 例,这与毕慧欣等^[11]的研究结果一致。本组研究资料显示 NDRD 其平均年龄为 51.76 岁,与临床膜性肾病好发于中年人这一流行病学结果一致。

DN 的肾脏病理类型分为结节性肾小球硬化型、弥漫性肾

小球硬化型及渗出性病变。本研究资料显示 DN 的病理类型以弥漫性肾小球硬化型常见(64%)。DN 肾脏病理分型与预后有直接关系,吴雪怡等^[12]的研究提示病理类型为典型糖尿病肾小球病、肾小球基底膜增厚、血管及小管间质病变严重等病理表现是肾脏结局事件的危险因素,但只有系膜体积分数是独立于 CKD 分期、尿蛋白及年龄的肾脏预后的预测因素。本资料 DN 组肾小球球性硬化比例(33.5%)较 NDRD 组高(17.4%),系膜细胞增生程度较 NDRD 组严重,肾小管间质的病变范围较 NDRD 组广泛,小血管硬化也较 NDRD 组严重,可能与纳入的 DN 患者大多为 DN 晚期患者有关,病程长,临床表现重有关。

本研究资料显示,糖尿病病程的长短、出现蛋白尿或肾功能损害时是否合并糖尿病性视网膜病变是鉴别 DN 与 NDRD 的重要临床指标,对于糖尿病病程短、出现血尿或者蛋白尿而无糖尿病性视网膜病变的患者及时行肾活检有助于明确诊断、及时治疗;因此肾活检对糖尿病伴慢性肾脏病的诊断具有重要价值。

参考文献

- [1] Prakash J, Sen D, Kumar NS. Non-diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Assoc Physicians India, 2001, 49(3): 415-420.
- [2] Soni SS, Gowtishankar S, Kishan AG, et al. Non-diabetic renal disease in type 2 diabetes mellitus[J]. Nephrology, 2006, 11(6): 533-537.
- [3] 戴或君, 翁敏. 2 型糖尿病肾病的危险因素分析[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(1): 11-13.
- [4] Zhou J, Chen X, Xie Y, et al. A different diagnostic model of diabetic nephropathy and non-diabetic renal diseases[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(6): 1940-1945.
- [5] 刘卫, 张勇进. 糖尿病性视网膜病变[J]. 国外医学(眼科学分册), 2005, 10(5): 352-357.
- [6] 章峻钧. 2 型糖尿病患者微血管病变的影响因素研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2014.
- [7] 徐亚兰. 2 型糖尿病肾脏损害与糖尿病视网膜病变相关性的临床和病理研究[D]. 北京: 中国协和医科大学, 2008.
- [8] 李泽宇, 刘栋, 袁文明, 等. 糖尿病肾病危险因素及血压控制临界值研究[J]. 中国全科医学, 2014, 7(20): 2325-2328.
- [9] 王建成, 史振伟. 尿红细胞形态分析对糖尿病肾病与非糖尿病肾病鉴别诊断的意义[J]. 实用医学杂志, 2015, 01(1): 95-97.
- [10] Yang F, Li B, Cui W, et al. A clinicopathological study of renal biopsies from 288 elderly patients; analysis based on 4, 185 cases[J]. Int Urol Nephrol, 2015, 47(2): 327-333.
- [11] 毕慧欣, 湛南岚, 袁新科, 等. 2 型糖尿病合并非糖尿病肾病的临床及病理分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(12): 1069-1071.
- [12] 吴雪怡, 李航, 文煜冰, 等. 2 型糖尿病肾病患者肾脏病理改变与预后的临床队列研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(9): 650-655.

未足月胎膜早破与微生物入侵导致菌群失调的临床相关性分析

刘月华

(郑州大学第三附属医院 450000)

[摘要] **目的** 分析未足月胎膜早破(PPROM)与微生物入侵导致孕妇阴道菌群失调的临床相关性。**方法** 选择近两年来该院收治的 152 例 PPROM 孕妇及 152 例正常分娩的孕妇,采集阴道分泌物并作革兰染色,镜下观察阴道分泌物中的优势菌,并检测分泌物中菌群密度以及多样。采集两组的宫颈管分泌物,并检测细菌性阴道病(BV)、解脲支原体(UU)、外阴阴道假丝酵母菌病(VVC)以及混合感染发生的比例。**结果** 两组患者的阴道分泌物中,PPROM 组主要优势菌为革兰阳性球菌,对照组主要优势菌为革兰阳性杆菌。PPROM 组的菌群密度和菌群多样性均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。PPROM 组的 BV、UU、VVC 以及混合感染发生的比例均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 防止微生物感染是预防 PPROM 发生的重要手段及措施。

[关键词] 未足月胎膜早破;微生物感染;菌群失调;相关性分析

[中图分类号] R71 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4575-02

未足月胎膜早破(preterm premature rupture of membranes,PPROM)是指孕妇妊娠期未满 37 周,在临产前发生胎膜提前破裂的现象^[1],临床上又称为足月前胎膜早破,从而引发早产、脐带脱垂以及母婴感染等并发症^[2]。有研究报道,生殖道感染是 PPROM 发生的重要原因之一^[3],本研究将收治的 PPROM 152 例与正常分娩孕妇 152 例的阴道分泌物和宫颈管分泌物进行检测,分析由微生物感染引起的生殖道菌群失调与 PPROM 的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 1 月本院收治的 152 例 PPROM 孕妇,孕妇年龄 21~28 岁,平均(24.5±3.8)岁。孕周 30~36 周,平均(33.0±2.8)周。25.66%的孕妇有阴道炎感染症。152 例正常分娩的孕妇,孕妇年龄 21~28 岁,平均(23.5±3.2)岁。孕周 30~36 周,平均(32.2±2.5)周。15.79%的孕妇有阴道炎感染症。两组孕妇基本情况的比较分析,包括孕妇年龄、孕周时间及是否有阴道炎症,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组孕妇基本情况的比较				
组别	<i>n</i>	孕妇年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	孕周 ($\bar{x}\pm s$,周)	有阴道炎症状 [<i>n</i> (%)]
对照组	152	23.5±3.2	32.2±2.5	24(15.79)
PPROM 组	152	24.5±3.8	33.0±2.8	39(25.66)
<i>t</i> / χ^2		0.51	1.58	3.41
<i>P</i>		0.60	0.12	0.06

1.2 方法

1.2.1 样品采集 分别对 PPROM 组和对照组孕妇的外阴进行常规消毒,用阴扩器将阴道及宫颈暴露出来,方便采集样品,首先使用无菌刮板在距离阴道口 1/3 处取^[4]阴道侧壁的分泌物,然后进行宫颈管分泌物的采集,用无菌棉球将宫颈外口擦拭干净,将棉拭子伸入宫颈管约 1~2 cm 处,转动棉拭子并在其位置停留 5 s 左右,然后取出棉拭子并将附有取材后的棉拭子放入无菌试管,密封送检。

1.2.2 评价标准

1.2.2.1 生殖道微生态标准 (1)优势菌定义:涂片革兰染色后镜检中眼睛看到的最多的微生物为优势菌,健康孕妇的优势菌为革兰阳性杆菌,优势菌改变为革兰阳性球菌则表示菌群失调。(2)菌群密度:根据镜下每个视野内细菌的数目将细菌密度分为 4 个等级,视野内细菌数小于 10 个是Ⅰ级,视野内细菌数小于 100 个是Ⅱ级,视野内细菌数大于 100 个是Ⅲ级,细菌完全覆盖上皮细胞或者聚集成团状是Ⅳ级。(3)菌群多样性:根据镜下细菌的形态和种类将其分为 4 个等级,有 1~3 种细菌是Ⅰ级,有 4~6 种细菌是Ⅱ级,7~10 种细菌是Ⅲ级,>11 种细菌种类则为Ⅳ级。

1.2.2.2 细菌性阴道病(BV)、解脲支原体(UU)、外阴阴道假丝酵母菌病(VVC)检测标准^[5] (1)BV 检测:将提取的两组孕妇的阴道分泌物样品使用试剂盒进行细菌性阴道病的检测,首先在样品无菌管内加入 5 滴 BV 提取液,将样品与检测液充分混匀后,取 3 滴加入检测板的加样窗内,随后立即加入 2 滴 BV 反应液,并用检测笔在观察窗膜上进行划线,观察检测板上样品的颜色变化,若数分钟内样品无颜色变化或者变黄绿色则为阴性,若样品显示为蓝紫色则检测物为阳性。(2)UU 检测:用培养液将带有样品的棉拭子进行浸泡,待样品全部分离至培养液后,将培养皿放置于含有 5%CO₂ 和 37℃ 的恒温培养箱中培养 2 d,若培养基无变化为阴性,若培养基颜色变为玫瑰红色则检测物为阳性。(3)VVC 检测:用培养液将带有样品的棉拭子进行浸泡,待样品全部分离至培养液后,将培养皿放置于含有 5%CO₂ 和 37℃ 的恒温培养箱中培养 2 d,革兰染色后涂片后镜检,若视野内见菌丝则为阳性,若视野内未发现菌丝生长则为阴性^[6]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据统计分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用率表示,组间采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇阴道主要优势菌的比较 对照组有 67.76%的孕妇阴道优势菌为革兰阳性杆菌,PPROM 组有 45.39%的孕

妇阴道分泌物优势菌为革兰阳性球菌,并且两组孕妇阴道分泌物优势菌比较的差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 两组孕妇阴道主要优势菌的比较[n(%)]			
组别	n	革兰阳性杆菌	革兰阳性球菌
对照组	152	103(67.76)	17(11.18)
PPROM 组	152	48(31.58)	69(45.39)
t		40.56	25.84
P		<0.01	<0.01

2.2 两组孕妇阴道菌群密度和多样性的比较 对照组有 88.82%的孕妇阴道为正常菌群密度的(Ⅱ级和Ⅲ级),PPROM 组正常菌群密度的(Ⅱ级和Ⅲ级)比例为 63.16%,较对正常孕妇低,PPROM 组和对照组正常菌群密度的比较,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 3。对于孕妇阴道菌群多样性分析结

果为:对照组有 91.45%的孕妇阴道菌群多样性为Ⅱ级和Ⅲ级,PPROM 组孕妇阴道菌群多样性为Ⅱ级和Ⅲ级比例为 60.53%,较对照组孕妇的比例低,PPROM 组与对照组的比较,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 3。

表 3 两组孕妇阴道菌群密度和多样性的比较[n(%)]			
组别	n	阴道菌群密度(Ⅱ、Ⅲ级)	阴道菌群多样性(Ⅱ、Ⅲ级)
对照组	152	135(88.82)	139(91.45)
PPROM 组	152	96(63.16)	92(60.53)
t		17.35	37.89
P		<0.01	<0.01

2.3 两组孕妇阴道微生物感染生殖道菌群失调情况 PPRM 组的 BV、UU、VVC 及混合感染发生的比例与对照组相比,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 4。

表 4 两组孕妇阴道微生物感染生殖道菌群失调情况[n(%)]							
组别	n	BV	UU	VVC	混合感染	菌群失调	菌群抑制
对照组	152	16(10.53)	11(7.24)	15(9.87)	3(1.97)	32(21.05)	0(0)
PPROM 组	152	33(21.71)	25(16.45)	35(23.03)	21(13.82)	49(32.24)	4(2.63)
t		6.35	8.57	12.36	26.65	4.98	3.12
P		0.010	0.010	0.010	0.001	0.030	0.060

3 讨 论

PPROM 是指妊娠 37 周内胎膜在临产前发生自发性破裂,临床发病率国内报道为 2.00%~3.50%^[7],国外报道为 2.00%~3.00%^[8],基本一致。1950 年以来,国内外科学家就开始探讨 PPRM 的发病机制,并有大量临床资料及文献支持微生物感染是诱发 PPRM 的主要原因^[8]。

在正常情况下,乳酸杆菌与其他微生物共存于阴道内,处在动态的平衡中,一旦乳酸杆菌减少,微生态平衡失调,原来的条件致病菌就引起感染,导致胎膜早破或者宫内感染。本研究中 PPRM 组的优势菌为革兰阳性球菌,乳酸杆菌检出率明显降低,与秦江霞等^[9]的研究结果一致,将会致阴道菌群失调使病菌大量繁殖,从而导致阴道炎,因此增加了胎膜早破的发生。

大量国内外研究表明,在胎膜破裂前,阴道菌群就发生了迁徙^[10-12]。阴道的正常菌群可以通过胎膜、淋巴、血管等途径直接或间接侵入羊膜腔,引起胎膜破裂。本研究中 PPRM 组孕妇阴道菌群微生态特征表现为阴道菌群优势菌由革兰阳性杆菌转变为革兰阳性球菌,阴道菌群密集度及多样性正常的比例较对照组低,BV、VVC 及 BV+VVC 的发生率升高,与邵芳等^[13]的研究结果一致,这些都说明 PPRM 存在明显的微生态失调。

因此,微生物入侵所引发的孕妇生殖道感染与 PPRM 有着密不可分的关系,防止微生物感染成为预防未足月胎膜早破发生的重要手段及措施。

参考文献

[1] 呼改琴,黑江荣.未足月胎膜早破与生殖道感染关系临床分析[J].延安大学学报(医学科学版),2014,12(1):51-52.

[2] 尤海英,黄文静,屈洁霞,等.生殖道感染与未足月胎膜早破的关系[J].中国实用医药,2012,7(7):28-29.

[3] 邵芳,贾岚,路宗林,等.未足月胎膜早破患者阴道菌群微生态的分析[J].中华产科急救电子杂志,2014,3(1):56-59.

[4] 韦玉岚,黄秋艳.胎膜早破孕妇生殖道感染状况及其对妊娠结局的影响[J].广西医学,2014(6):803-804,807.

[5] 胡亚美.实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2009:438.

[6] 张梓荆.儿科疾病症状鉴别诊断学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2010:522-523.

[7] 杨淑华,刘颖,王建红,等.需氧菌与假丝酵母菌感染对胎膜早破母婴结局影响的研究[J].中国全科医学,2014,17(7):803-806.

[8] 赖玲玲,李春,谢淑慧.惰性宫内节育器在顽固性子宫内 膜薄患者中的应用[J].海南医学,2016,27(1):138-140.

[9] 秦江霞,贾金平,岳玉焕.未足月胎膜早破患者阴道菌群微生态的评价[J].国计划生育和妇产科,2014,6(2):28-30.

[10] 陈冬微.胎膜早破与孕妇阴道菌群分布相关性研究[J].中国妇幼保健,2010,25(27):3946-3947.

[11] 李萌萌,王兰玲,郭永.胎膜早破患者阴道乳酸杆菌变化及黏膜免疫状况改变的相关性研究[J].中国医疗前沿,2012,7(8):38-39.

[12] 李湘霞,张露英,赵薇,等.300 例未足月胎膜早破孕妇临床分析[J].中国妇幼保健,2014,29(24):3894-3896.

[13] 邵芳,贾岚,路宗林,等.未足月胎膜早破患者阴道菌群微生态的分析[J].中华产科急救电子杂志,2014,3(1):56-59.

微创复位有限内固定结合外支架固定治疗 36 例跟骨骨折研究

刘承伟,邱 冰[△],刘福尧,彭 龙,袁虹豪

(贵州省骨科医院骨外三科,贵阳 550002)

[摘要] **目的** 探讨闭合复位或有限切开复位、螺纹克氏针或螺钉内固定结合组合式外固定支架固定治疗跟骨关节内骨折临床疗效。**方法** 回顾分析自 2012 年 3 月至 2015 年 9 月,采用闭合复位或有限切开复位、螺纹克氏针或螺钉内固定结合组合式外固定支架固定治疗跟骨关节内骨折 36 例(40 足),男 24 例,女 12 例;年龄 21~55 岁,平均 39.6 岁。比较术前、术后轴侧位 Bohler 角、Gissane 角恢复情况。采用美国足踝外科学会(AOFAS)踝-后足评分评价功能情况。**结果** 36 例(40 足)均获得随访,随访时间 6~30 个月,平均 24.2 个月,术后轴侧位摄片及 CT 检查跟骨高度、宽度、跟距关节及跟骰关节解剖关系恢复良好,Bohler 角恢复到 23°~40°,平均(31.2±6.3)°,Gissane 角恢复到 105°~132°,平均(123.3±8.1)°,术前、后 Bohler 角、Gissane 角比较差异有统计学意义($P<0.01$)。本组 40 足末次随访时依照 AOFAS 评分:优 22 足,良 13 例,可 5 例,优良率 87.5%。**结论** 微创复位有限内固定结合外支架固定治疗跟骨骨折,取材方便、简单易行,同时对粉碎较重骨折也有较好疗效。

[关键词] 微创复位;有限内固定;外支架;跟骨骨折

[中图分类号] R687.3

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2016)32-4577-02

跟骨骨折多由高处坠落足跟部着地引起,多系高能量损伤所致,约占全身骨折的 2%,占跗骨骨折的 60%^[1]。跟骨骨折的治疗主要依据骨折分型、软组织情况结合年龄因素综合考量。文献报道多以切开复位钢板螺钉内固定为主,该方法具有显露充分、固定可靠等优点^[2]。因跟骨软组织覆盖少,松质骨伤后出血多,局部肿胀显著,开放手术常出现切口感染、皮肤坏死、钢板外露,甚至跟骨骨髓炎等严重并发症。有学者总结跟骨骨折内固定一旦发生皮瓣坏死、感染后,骨折愈合率低且严重影响功能^[3]。作者自 2012 年 3 月至 2015 年 9 月应用闭合复位或有限切开复位、螺纹克氏针或螺钉内固定结合组合式外固定支架固定治疗跟骨关节内骨折 36 例,疗效满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组共 36 例 40 足,均为跟骨关节内骨折,其中男 24 例,女 12 例,双跟骨骨折 4 例;年龄 21~55 岁,平均 39.6 岁;所有患者术前摄伤足跟骨轴侧位片及 CT+三维重建,了解跟骨骨折分型及足踝其余骨骼损伤情况。按 Sanders 分型^[4]:Ⅱ型 12 足,Ⅲ型 20 足,Ⅳ型 8 足。高处坠落伤 32 例,车祸伤 2 例,其他损伤 2 例;合并腰椎骨折 6 例;多发伤 4 例。并存糖尿病 2 例,高血压病 8 例。11 例开放性骨折患者给予术前常规准备后急诊手术。25 例闭合骨折患者给予石膏托制动,抬高患肢,消肿等对症治疗,待肿胀消退、跟骨外侧皮纹出现后择期手术。伤后至手术时间 3 h 至 24 d,平均 5.6 d。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 椎管内麻醉或气管插管全身麻醉。伤足在上侧卧,患肢驱血后上气囊止血带。C 臂机侧位和轴位片透视下,胫骨中、下 1/3 及跟骨与结节钻入外固定架螺纹钉牵引下恢复根骨高度,带螺纹克氏针(直径 2.0~2.5 mm)经皮撬拨复位骨折块并钻入对侧皮质固定。较大骨折块采用经皮从跟骨后方由背侧向跖侧置入的螺钉固定跟骨前方,空心钉加压固定 1~2 枚 7.3 mm 空心螺钉固定跟骨的内、外侧柱。连接 2 枚(4.5 mm)半螺纹钉固定于胫骨上;远端于距离足底 2 cm 并平

行足底面放置外固定环,连接杆连接近端胫骨侧螺纹钉。3~4 根带螺纹克氏针(直径 2.0~2.5 mm)钻入跟骨结节,于中足、前足钻入 2 枚细针牵张加压,保持足中立位,连接杆连接固定近端螺纹钉与远端环;C 臂引导线透视使用外固定架调整跟骨骨折块高度和内外翻角度,保持足中立位,拧紧外固定支架。术中复位困难者或开放骨折通过辅助跗骨窦小切口显露复位后关节面及跟骰关节面并用多枚螺纹克氏针稳定骨折,再次透视见骨折复位良好,放松止血带仔细止血,全层缝合切口,有限切开或开放骨折患者皮下置橡皮引流条引流。

1.2.2 术后处理 术前术后各预防应用抗菌药物 1 次,开放性骨折延长抗菌药物使用至术后 3 d。抬高患足,适时换药,橡皮条在 48 h 内拔出,指导足趾功能锻炼。4~6 周拆除外固定支架,指导踝关节功能锻炼。6~8 周拔除克氏针,根据骨折愈合情况逐步负重行走。

1.2.3 评价标准 术后轴侧位摄片及 CT 检查跟骨高度、宽度、跟距关节及跟骰关节解剖关系,比较术前、术后轴侧位 Bohler 角、Gissane 角恢复情况。采用美国足踝外科学会(AOFAS)踝-后足评分功能评分^[5]评价功能情况如下,优:90~100 分;良:75~89 分;可:50~74 分;差:<50 分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 软件收集并分析相关数据,计数资料采用率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

手术由同一组医生顺利完成手术。10 例合并伤患者中 3 例腰椎骨折和 4 例多发伤患者接受同期手术。住院期间无死亡病例。所有病例切口无感染、无皮瓣坏死发生,无腓肠神经损伤致足背外侧麻木病例发生;4 例出现针道反应,其中包括 2 例糖尿病患者。经过换药处理术后 4 周拆除外固定支架后针孔愈合良好。36 例(40 足)均获得随访,随访时间 6~30 个月,平均 24.2 个月,术后轴侧位摄片及 CT 检查跟骨高度、宽度、跟距关节及跟骰关节解剖关系恢复良好,Bohler 角恢复到 23°~40°,平均(31.2±6.3)°,Gissane 角恢复到 105°~132°,平

均(123.3 ± 8.1)°,术前术后 Bohler 角、Gissane 角比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。本组 40 足末次随访时依照 AOFAS 踝-后足评分功能评分:优 22 足,良 13 例,可 5 例,优良率 87.5%。

3 讨 论

Clare 等^[6]统计跟骨骨折约 75% 为关节内骨折,多为高能损伤造成,合并软组织损伤较严重。跟骨骨折的治疗原则是恢复距下关节的对位关系和 Bohler 角,即恢复跟骨的高度、宽度,恢复跟距关节、跟骰关节面的解剖关系^[7]。手术指征包括跟骨后关节面移位大于 2 mm、跟骰关节累及超过 25%、骨折并脱位,开放性骨折等已经成为共识。择期手术需要待软组织肿胀消退出现“皮皱征”。尽管如此,切开复位术后切口并发症仍然较高^[8]。传统切口切开复位钢板螺钉内固定,皮肤软组织剥离广泛,创伤较大,并且钢板的置入会使缝合时软组织张力增大,常会引起切口感染、皮肤坏死、内置物外露等并发症^[9],术后切口感染及皮肤坏死常需要长期换药或再次行皮瓣手术修复。近年来,对跟骨骨折的复位固定方法依然是临床研究的热点,内固定与外固定均有系列良好结果的报道^[10-12],有文献报道经皮微创复位固定也能够获得接近开放复位的临床效果^[13-14]。

本研究 36 例(40 足)闭合复位或有限切开复位、克氏针或螺钉内固定结合组合式外固定支架固定。所有病例切口无感染、皮瓣坏死发生,无腓肠神经损伤致足背外侧麻木病例发生。40 足末次随访时依照 AOFAS 评分优良率 87.5%。功能结果优于 Tomesen 等^[15]采用闭合复位单纯使用经皮螺丝钉内固定。对于复位困难病例采用有限化切开,可直视下对距下关节面进行复位,通过双手挤压恢复跟骨宽度、通过撬拨恢复跟骨高度。虽然不如传统切开复位直视复位效果不如切开直视下复位确切,但结合外固定支架支撑和稳定在治疗跟骨骨折中减少软组织并发症的优势。本组患者中 Sanders III 型 20 足,IV 型 8 足,属于复杂骨折,占总样本的 70%。手术后轴侧位摄片评估 Bohler 角恢复到 $23^\circ \sim 40^\circ$,平均(31.2 ± 6.3)°,Gissane 角恢复到 $105^\circ \sim 132^\circ$,平均(123.3 ± 8.1)°。手术中对较大骨折块采用经皮从跟骨后方由背侧向跖侧置入的螺钉固定跟骨前方,空心钉加压固定 1~2 枚 7.3 mm 空心螺钉固定跟骨的内、外侧柱。粉碎骨折块的大小来选择不同直径(2.0~2.5 mm)的螺纹克氏针,连接组合式外固定支架加强固定,取材方便、组合灵活、简单易行。通过克氏针微弯曲产生弹力,对抗跟腱张力,维持跟骨高度,而跟骨高度的维持也有利于宽度的维持。本组患者术后 4~6 周拆除外固定支架,因踝关节在功能位撑开状态下弹性固定,拆除后指导踝关节屈伸功能锻炼,踝关节功能影响较小。骨折愈合后由皮外直接拆除外固定架及克氏针,无需二次麻醉手术,患者及家属乐于接受。作者认为该技术的注意事项包括:(1)跟骨全针的位置不能太靠下,太靠下容易切割跟骨,弹出骨皮质,造成外固定失败,也不能太靠前,因为跟腱止于跟骨后缘的跟骨结节,太靠前克氏针弹力对抗跟腱张力力量减弱,不利于恢复跟骨高度及足弓的维持,同时克氏针入点应避开胫后动脉、腓肠神经等重要结构走行区,针尾折弯后剪断留于皮外,便于日后取出;(2)要重视腓骨肌腱走行区粉碎骨块的复位,防止术后出现腓骨肌腱撞击综合征。(3)若

为双侧跟骨骨折,应分别摆侧卧位,一侧卧位手术完毕后摆对侧卧位,重新消毒铺单,手术较为方便。

有文献报道跟骨骨折治疗的切口相关并发症包括切口延迟愈合(2~3 周),皮瓣坏死,浅表感染,深部感染,腓肠神经损伤,腓骨肌腱撞击等^[16]。究其原因主要是跟骨由少量皮质骨和大量松质骨构成,局部软组织覆盖少,松质骨出血多,肿胀明显,常出现张力性水泡,若不能正确处理,常遗留关节疼痛及功能障碍等并发症。这些并发症长期以来困扰着创伤骨科医生。国内外学者在手术时机、复位方法、切口改良、固定方式选择等方面进行了大量的临床研究和改进^[17-20]。Sagray 等^[21]报道糖尿病患者发生跟骨骨折接受手术治疗的切口并发症较高。2 例糖尿病患者手术后均出现针道感染。虽然本研究样本量少,所发生的并发症,尚不足具有代表性。但也提示合并糖尿病的跟骨骨折患者选用外固定治疗仍需要慎重。

综上所述,微创复位有限内固定结合外支架固定治疗跟骨骨折,取材方便、简单易行,同时对粉碎较重骨折也有较好疗效,是跟骨骨折可供选择的手术方法。

参考文献

[1] Mitchel MJ, Mckinleyj C, Robinson CM. The epidemiology of calcaneal fractures[J]. Foot (Edinb), 2009, 19(4): 197-200.

[2] Stapleton JJ, Zgonis T. Surgical treatment of intra-articular calcaneal fractures[J]. Clin Podiatr Med Surg, 2014, 31(4): 539.

[3] Ding L, He ZM, Xiao HJ, et al. Risk factors for postoperative wound complications of calcaneal fractures following plate fixation[J]. Foot Ankle Int, 2013, 34(9): 1238-1244.

[4] Sanders R. Displaced intra-articular fractures of the calcaneus[J]. J Bone Joint Surg Am, 2000, 82(2): 225-250.

[5] Soohoo NF, Vyas R, Samimi D. Responsiveness of the foot function index, AOFAS clinical rating systems, and SF-36 after foot and ankle surgery[J]. Foot Ankle Int, 2006, 27(11): 930-934.

[6] Clare MP, Sanders RW. Calcaneus fractures[J]. Unfallchirurg, 2011, 114(10): 869-876.

[7] Stapleton JJ, Kolodienker G, Zgonis T. Internal and external fixation approaches to the surgical management of calcaneal fractures[J]. Clin Podiatr Med Surg, 2010, 27(3): 381-392.

[8] Backes M, Schepers T, Beerekamp MS, et al. Wound infections following open reduction and internal fixation of calcaneal fractures with an extended lateral approach[J]. Int Orthop, 2014, 38(4): 767-773.

[9] 蓝旭, 厉孟, 葛宝丰, 等. 高能量损伤致足跟软组织缺损的修复[J]. 中华创伤杂志, 2015, 31(4): 338-341.

[10] Abdelazeem A, Khedr A, Abousayed M, et al. Management of displaced intra-articular calcaneal fractures using the limited open sinus tarsi approach and fixation by screws only technique[J]. Int Orthop, 2014, 38(3): 601-606.

(下转第 4592 页)

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.038

人体血液拉曼光谱在癌症检测中的应用*

张 明¹综述,高 飞¹,罗 果^{2△},朱绍玲³审校

(1. 遵义医学院物理学教研室,贵州遵义 563003;2. 遵义医学院医学与生物学研究中心,贵州遵义 563003;3. 遵义医学院附属医院检验科,贵州遵义 563003)

[关键词] 光谱;肿瘤;生物大分子;蛋白质;表面增强拉曼散射

[中图分类号] O657.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)32-4579-03

癌症是危害人类健康的最主要“杀手”之一。目前,全球每年约有数以千万计人被确诊为癌症,数百万人被癌症夺去生命。不管是发达国家还是发展中国家,癌症发病率都呈现出高发态势。由于我国人口基数大,医疗卫生基础相对不发的,造成了我国癌症发病人数和病死率都高。据 2014 年世界卫生组织在《全球癌症报告 2014》中称:中国新增癌症病例高居第一位,死亡病例世界第一^[1-2]。由于癌症在早期症状不是很明显,当发现确诊为癌症时,往往已经是中晚期了,因此对癌症进行早期的筛查,做到早诊断、早治疗是可以显著提高癌症患者的生存率的,这就需要不断研究和开发关于癌症筛查和早期诊断的方法。

目前,癌症的诊断方法主要有 X 射线摄影、超声检查、CT 检查、MRI 检查、内窥镜检查、组织细胞活检以及相关肿瘤标志物的检出等^[3-4]。采用超声影像诊断的方法通常可以发现具有一定大小的肿瘤包块,内窥镜检查可以发现消化系统及妇科的一些肿瘤,再结合进一步的组织细胞活检来确诊是否是癌症,而通常发现也已经错过了最佳治疗时期。临床研究表明,肿瘤在其代谢过程中会出现一些相关产物可用于作为肿瘤标志物,例如血清癌胚抗原(CEA),正常值小于等于 $3.45 \mu\text{g/L}$,发现在胃癌、肺癌、尿道癌、宫颈癌、卵巢癌等多种癌症患者中出现了 CEA 升高,其中结肠癌患者最为明显;甲胎蛋白(AFP)是最早发现的肿瘤标志物,也是经美国食品药品监督管理局认证的肝癌血清诊断标志物,常用于原发性肝癌的筛选;前列腺特异抗原(PSA),正常值小于 $4 \mu\text{g/L}$,在前列腺癌中,30%~86%的患者都出现了 PSA 的升高。采用单个肿瘤标志物进行判别时,得到的阳性预测值和阴性预测值都不高,从而判别的正确率较低。另外,某些肿瘤标志物在某些生理情况下或其他疾病也可以异常升高,需注意鉴别。采用以上诊断方法也就存在一定的缺陷,如特异性及灵敏度低,操作复杂,有创伤,费用高等,所以研究一种快速、简便、安全的早期癌症检测方法可以为癌症筛查和诊断开辟一条新的途径。

拉曼光谱技术是印度科学家拉曼(C. A. Raman)在研究单色光通过纯苯溶液的散射时,发现了有极少的散射光子出现了频移(拉曼散射)并在此基础上逐渐发展起来的一种分子光谱技术。水的拉曼散射十分微弱,将实验样品溶于水后基本不受其干扰,从而拉曼光谱技术被广泛应用于水溶性分子的研究中,获得分子结构和信息。从生物医学角度,构成细胞的蛋白质、核酸、脂类和糖类等大分子都是水溶性的,因此拉曼光谱适合于生物大分子的光谱研究,包括生物大分子的二级结构,如

分子基团如氨基、羧基、芳环和二硫键等,其中值得注意的是,对于维持蛋白质等生物大分子高级结构和化学功能具有重要意义的二硫键,在红外吸收光谱中显示很弱,而在拉曼散射光谱中却有较强的信号。但是生物大分子的拉曼光谱也存在一个问题,散射截面很小,造成拉曼散射的强度就比较微弱,如果要获得较强的拉曼光谱强度就需要通过提高激发光源的功率或者延长取谱时间,而用大功率的激光光源照射样品,往往会对样品造成一定的损伤且易受到样品本身自体荧光的干扰,从而影响到对光谱的检测和分析,一定程度上限制了该项技术在生物医学中的应用和发展^[5]。直到 1974 年,Fleischmann 等^[6]观测到在粗糙的银电极表面吡啶分子上,获得了高强度的拉曼散射信号,经过检测,发现拉曼散射强度增大了 10^6 倍。而现在通过利用纳米银制备基底上观测标本的拉曼散射强度可获得较常规拉曼光谱大几万甚至几十万倍的增益^[7],这就使得这种表面增强拉曼散射光谱技术可以成为研究生物大分子的重要手段^[8]。

人体是由大量水分构成,水分占到了体质量的 50%~80%,主要以体液形式存在,包括血液、尿液、唾液和淋巴液等以及存在于细胞质中。体液检测又以血液检测应用得最多,如对血液中低密度胆固醇含量的检测可以判断心血管方面的健康状况,对血液中葡萄糖水平的检测可以用于监测糖尿病患者的状况等。血液是由血浆和血细胞组成,血细胞包括白细胞、红细胞和血小板,血浆中的水占到了 90%~92%,其余为血浆蛋白,血浆蛋白以白蛋白、球蛋白和纤维蛋白为主,并且这 3 类蛋白都为亲水胶体。除此以外,血浆中还含有游离态 DNA、无机盐、脂肪、糖类和激素等化学成分,这些成分的变化都可以反映机体的健康状况。但在利用血浆进行检测时,往往需要加入抗凝剂,造成一些干扰。血细胞中以红细胞为主,红细胞中富含血红蛋白,占到了细胞质量的 32%,脂类、糖类和各种电介质占 4%,其余为水。血红蛋白有珠蛋白和亚铁蛋白组成,血红蛋白在氧浓度高的地方与氧结合形成氧合血红蛋白,在氧浓度低的地方与氧脱离,变为还原血红蛋白。另外,在对血液检测中,经常会提取血清进行分析,血清是新鲜血液在不加入任何抗凝剂的情况下,自然凝固后分离出的淡黄色透明液体,也可通过血浆去除纤维蛋白原而获得。运用血清检测最大的好处就是可以避免抗凝剂的干扰。血清中包含蛋白质、脂肪、糖类、无机盐和维生素等营养成分以及抗体(免疫球蛋白)。因此通过对血液样品的成分检测可以获得大量关于生物大分子及其基团的振动光谱信息,这些信息可以反映人体在癌变过程中

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81460204);遵义医学院硕士启动基金(F-638)。 作者简介:张明(1980—),副教授,硕士,主要从事生物医学光谱学方面的研究。 △ 通讯作者,E-mail:lozens@126.com。

生物分子在构象和数量上发生的某种变化,从而在生物医学上有着重要的意义。

1 以血液为样本的相关研究

1.1 血清样本研究 叶慧帆等^[9]对 20 例卵巢癌患者的血清样本通过激光共聚焦显微拉曼光谱仪进行光谱研究,与健康志愿者进行对比分析。两组血清样本的光谱分别取平均值后,在同一图层中可以进行比较。发现实验组和对照组的光谱形态和谱峰基本相似,但在有些谱峰位置,卵巢癌患者的拉曼光谱强度明显要低于健康人,这些谱峰位于 1 010、1 158、1 283、1 520、1 646、2 307 和 2 661 cm^{-1} 拉曼位移处^[9];而在除此之外的其他谱峰实验组血清的拉曼光谱强度又均高于健康人的。潘建基等^[10]在对血清拉曼光谱研究中发现 900~1 000 cm^{-1} 和 1 600~1 700 cm^{-1} 的两个区间,实验组鼻咽癌患者血清的拉曼光谱强度要低于对照组的;但在 1 200~1 400 cm^{-1} 处,对照组血清的拉曼光谱强度又要低于实验组鼻咽癌患者^[10]。利用 SPSS 软件对实验组鼻咽癌患者与对照组进行主成分分析,经过处理后,在两组光谱中获得 7 个主成分得分,选取具有显著差异的主成分进行判别分析,可得出两组血清样品的灵敏度为 89.7%,特异性为 91.7%,总判别正确率为 90.7%。刘仁明等^[11]对肝癌患者血清的研究表明,实验组肝癌患者血清的拉曼光谱在有些谱峰位置相对于对照组变得很微弱,甚至消失,这些位置位于 630、720、812 和 1 578 cm^{-1} 处^[11],另外在实验组中有几个谱峰相对于对照组发生了一定的频移,比较明显的在 1 130 cm^{-1} 和 1 204 cm^{-1} 处的谱峰,肝癌患者就分别蓝移到 1 135 cm^{-1} 和 1 269 cm^{-1} 处,除此之外,实验组在 558 cm^{-1} 附近出现了一个新的谱峰,可作为肝癌患者的特征峰来考虑。

1.2 血浆样本研究 冯尚源等^[12]通过对采集来的 32 例胃癌患者的新鲜血液加入抗凝剂后,离心去除血细胞后获得血浆样本进行拉曼光谱研究。通过实验组与对照组的拉曼光谱的比较,发现实验组胃癌患者血浆的拉曼光谱存在着 3 个谱峰强度明显高于对照组,这些谱峰分别位于 1 330、1 445、1 580 cm^{-1} 。通过对谱峰归属的进一步研究,1 330 cm^{-1} 的谱峰归属于血浆中游离态的核酸,说明胃癌患者血浆中的核酸相对于健康人要高,从而可以用来检测癌症的发生与发展。而 1 445 cm^{-1} 谱峰则归属于胶原或磷脂 C-H 键的弯曲振动,在相关研究文献中,该谱峰曾作为胃癌患者的特征峰来考虑^[12]。1 580 cm^{-1} 的谱峰则归属于苯基丙氨酸 C=C 的弯曲振动,表面实验组胃癌患者血浆中的苯基丙氨酸相对于健康人要高。但在其他 5 个谱峰位置,胃癌患者血浆的拉曼光谱强度明显要低于健康人对照组,这些谱峰位于 589、638、813、1 134 cm^{-1} 处^[12]。这些谱峰主要归属于糖类和氨基酸,说明胃癌患者在癌变过程中造成体内糖类和氨基酸的消耗比较大,造成血浆中的含量减少。再利用 SPSS 软件对实验组与对照组进行统计分析,可获得诊断特异性与灵敏度可以分别为到 91% 与 79.5%,总判别正确率为 85.2%。

1.3 血细胞样本研究 乔世宝等^[13]对 7 例白血病患者血液中的红细胞的拉曼光谱进行研究,通过实验组白血病患者红细胞与健康人的拉曼光谱的对照发现,两组光谱具有八个明显的谱峰,其中位于 1 385 cm^{-1} 的谱峰,实验组相对于对照组强度明显减弱甚至消失,而 1 425 cm^{-1} 的谱峰却变宽,变强。周雪等^[14]应用血红蛋白的拉曼光谱进行食管癌诊断的研究发现,实验组食管癌患者的光谱强度相对于健康人要弱,特别是在位于 1 562 cm^{-1} 谱峰处;另外,对照组血红蛋白拉曼光谱在 1 639

cm^{-1} 处的光谱强度明显比 1 591 cm^{-1} 处要大,而对于实验组食管癌患者来说,这两处谱峰的强度非常接近。

熊洋等^[15]通过与遵义医学院基础医学院及其附属医院合作,利用宫颈癌患者的氧合血红蛋白开展基于表面增强拉曼散射的光谱研究。图 1 为两组氧合血红蛋白平均拉曼光谱 A 及经过平滑处理后 B 的对比图,可以看出光谱主要存在 9 个谱峰,但实验组宫颈癌患者的谱峰强度明显要比健康人要弱,并且在 662、720 和 815 cm^{-1} 的位置,实验组的谱峰基本消失;除此之外,实验组的一些谱峰相对于对照组来说也发生了较明显的频移。采用 SPSS 软件的 PCA 分析结合独立变量 T 检验统计分析方法得到最具差异的 3 个 PCA 得分 PC1、PC1 和 PC3^[15],利用此 3 个 PCA 得分做出的 SERS 光谱 PCA 得分三维散点图可以很好的区分健康女性和宫颈癌患者,诊断的特异性与灵敏度^[16]都分别为 81.8% 和 86.4%,总判别正确率为 84.1%。

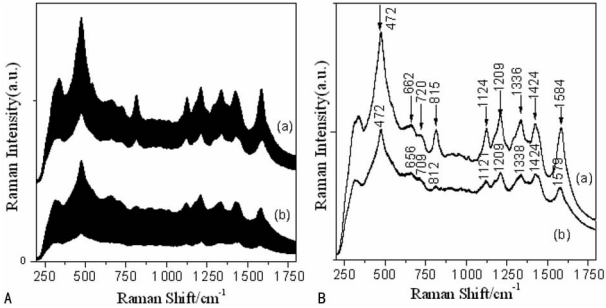


图 1 对照组(a)和实验组(b)的氧合血红蛋白平均 SERS 光谱对比图

2 展 望

通过对人体血液样本中血清、血浆和红细胞拉曼光谱的研究等方面做了综述,表明拉曼光谱技术在临床上检测早期癌症具有一定的发展前景。由于血液样品包含有大量有关人体健康状况的生物大分子信息且易于采集,决定了通过利用血液的拉曼光谱分析可以筛查癌症的可行性。但该项技术整体还处于分散实验研究阶段,没有形成统一的技术、筛查和诊断标准。随着拉曼光谱技术的不断成熟和完善,该项技术将会有重大突破。目前对生物大分子的拉曼光谱研究一般都需要采用表面增强技术,也就是自制表面增强基底,基底的自制主要采用一些纳米级的金属微粒子,如金、银等吸附在载玻片上,然后再对样品进行检测。但对最适合于水溶生物大分子的表面增强基质没有统一的技术标准。最重要的是由于该研究处于分散研究状况,采用的样品独立,癌症类型独立,研究方法也有差异,采集的实验组数据独立且很分散,光谱研究人员不能和临床医院开展大数据的采集研究,形成具有真正价值的数据库及诊断标准。从临床诊断上,拉曼光谱技术筛查与其他临床诊断技术相结合,全面完整地解析癌症信息,充分发挥其简便、快捷、无损的特点,可以作为癌症早期筛查的重要手段。

参考文献

[1] Noh MS,Jun BH,Kim S,et al. Magnetic surface-enhanced Raman spectroscopic (M-SERS) dots for the identification of bronchioalveolar stem cells in normal and lung cancer mice [J]. Biomaterials, 2009, 30 (23/24): 3915-3925.

[2] Liu Y,Wang M. Advances in early diagnosis of lung cancer[J]. Chinese J Lung Cancer, 2011, 14(5): 429-434.

[3] Lee SM,Park CM,Paeng JC,et al. Accuracy and predic-tive features of FDG-PET/CT and CT for diagnosis of lymph node metastasis of T1 non-small-cell lung cancer manifesting as a subsolid nodule[J]. Eur Radiol,2012,22(7):1556-1563.

[4] 刘振华,徐美金. 恶性肿瘤研究的现状和对策[J]. 人民军医,2002,45(5):269-270.

[5] Qi D,Berger AJ. Chemical concentration measurement in blood serum and urine samples using liquid-core optical fi-ber Raman spectroscopy[J]. Appl Opt, 2007, 46(10): 1726-1734.

[6] Fleishchmann M,Hendra PJ,Mcquillan AJ. Raman spec-tra of pyridine absorbed at Silver electrode[J]. Chem Phys Lett,1974,26(2):163-166.

[7] Han HW,Yan XL,Ban G,et al. Surface-Enhanced raman spectra analysis of serum from diabetes mellitus and com-plication[J]. Acta Optica Sinica,2010,30(1):102-104.

[8] 刘仁明. 自兴发,武延春,等. 二维纳米结构银膜表面增强拉曼散射基底的制备与研究[J]. 中国激光,2009,36(10):2657-2661.

[9] 叶慧帆,王艳云,刘力山,等. 卵巢癌患者血清的拉曼光谱研究初探[J]. 现代生物医学进展,2012,12(12):2309-2310,2301.

[10] 潘建基,陈奇松,黄伟,等. 血清拉曼光谱检测在鼻咽癌早期诊断中的应用价值研究[J]. 中国癌症杂志,2011,21(9):708-712.

[11] 刘仁明,刘瑞明,武延春,等. 基于新型 NIR-SERS 基底的肝癌血清 NIR-SERS 光谱研究[J]. 光学学报,2011,31(6):277-282.

[12] 冯尚源,潘建基,伍严安,等. 基于 SERS 技术结合多变量统计分析胃癌患者血浆拉曼光谱[J]. 中国科学(生命科-学),2011,41(7):550-557.

[13] 乔世宝,康颐璞,司民真. 人血红细胞在纳米银膜上的表面增强拉曼光谱研究[J]. 光散射学报,2010,22(2):133-136.

[14] 周雪,陈光意,张建民,等. 应用血红蛋白的拉曼光谱进行食管癌诊断的研究[J]. 光谱学与光谱分析,2013,33(11):2989-2992.

[15] 熊洋,司民真,高飞,等. 基于 NIR-SERS 技术分析宫颈癌氧合血红蛋白拉曼光谱[J]. 中国激光,2015,42(1):332-341.

[16] 熊洋,李云涛,郭燕,等. 结合多变量统计分析肝癌患者氧合血红蛋白 SERS 光谱[J]. 光谱学与光谱分析[J],2012,32(9):2427-2432.

(收稿日期:2016-05-08 修回日期:2016-08-06)

• 综 述 • doi:10.3969/j. issn. 1671-8348. 2016. 32. 039

骨膜蛋白在肿瘤中的作用研究进展*

赵佐芳¹,刘 英²综述,王大庆^{3△}审校

(1. 川北医学院眼视光学系,四川南充 637000;2. 川北医学院口腔医学系,四川南充 637000;
3. 川北医学院附属医院眼科,四川南充 637000)

[关键词] 骨膜蛋白;肿瘤;上皮-间质转化
[中图分类号] R735 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2016)32-4581-04

骨膜蛋白(periostin, POSTN 或 PN)最早是 Takeshita 等^[1]在鼠成骨细胞系 MC3T3-E1 的 cDNA 文库中通过减法杂交和微分筛选技术发现和鉴定的一种新型骨黏附分子,主要由成骨细胞及其前体分泌产生并在骨形成中起重要作用,被称为成骨细胞特异性因子 2(osteoblast-specific factor-2, OSF-2)。由于它在骨膜和牙周韧带定位表达及其在骨和牙齿的形成和结构维持中扮演重要角色,故被命名为“骨膜蛋白”^[2]。

骨膜蛋白为含有 811 个氨基酸残基的蛋白质,相对分子质量约为 90.2×10³,主要是由成骨细胞及其前体分泌产生的,后来发现也可由肿瘤细胞及肿瘤间质细胞分泌^[3]。骨膜蛋白属于成束蛋白家族成员,虽与昆虫细胞黏附分子成束蛋白 1(fasciclin I)具有同源性蛋白结构,但没有糖基磷脂酰基醇脂质膜锚定点,是一种分泌性的细胞外基质蛋白^[1]。它包含 NH2-末端信号肽序列、半胱氨酸结构域、特征性的 4 个同源重复结构域和亲水性的 COOH-结构域四部分结构;其中氨基端结构高度保守,通过同源重复结构(FAS 结构域)绑定细胞质

膜整合素参对细胞功能进行调节,羧基端存在同型异构,通过黏合细胞外基质蛋白(ECM)调节细胞外基质的组成与相互作用^[4]。

1 人骨膜蛋白的分布、功能与调节因子

人骨膜蛋白含有 836 个氨基酸残基,相对分子质量约为 93.3×10³,基因约为 36 kb,定位于染色体 13q13.3,与鼠的氨基酸同源性约为 89.2%,具有高度保守性。目前发现的人类组织中骨膜蛋白共有 8 种同源异构体,其不同的表达方式与人体组织的发育^[5]和某些肿瘤的发生发展^[6]密切相关。Tilman 等^[7]发现骨膜蛋白在人体多种正常组织中表达,表达量可能与组织纤维原细胞数量呈正相关,如人外周血和脾脏极低表达,唾液腺和胸腺低表达,皮肤、乳腺和卵巢高表达且波动性显著,而胰腺、肝脏、淋巴结、肺、结肠的组织表达较均匀。在功能上,骨膜蛋白不仅参与了骨、牙齿、心脏等组织的形成与结构的维持,还在体内机械应力增加时,获得性地高表达于富含胶原纤维的结缔组织,促进组织损伤修复与重塑,参与了人体的病理

* 基金项目:四川省教育厅重点项目(14ZA0189)。 作者简介:赵佐芳(1986—),在读硕士,主要从事眼肿瘤与眼表疾病研究。 △ 通讯作者,E-mail:wdqll@qq.com。

生理过程^[8]。它作为一种独特的细胞外基质蛋白,可与整合素 $\alpha\text{v}\beta 1$ 、 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和 $\alpha\text{v}\beta 5$ 等结合,募集上皮细胞生长因子受体,激活 FAK 和 Akt/PKB 介导的信号转导,调节细胞的黏附、扩散及生存能力。目前研究发现参与上调 periostin 的 mRNA 表达、促进 periostin 分泌的因子较多,骨形态发生蛋白(BMP-2)可上调成骨细胞 periostin 的 mRNA 表达^[9],转化生长因子 β_1 ($\text{TGF-}\beta_1$)^[10]、转化生长因子 β_2 ($\text{TGF-}\beta_2$)^[11] 可诱导 periostin 分泌,血小板源性生长因子(PDGF-aa、PDGF-bb)、成纤维细胞因子(aFGF、bFGF)、血管紧张素 II (Ang II) 均可促进胰腺星形细胞分泌 periostin^[12],以及 Twist、IL-3、IL-4 等炎性趋化因子可以促进 periostin 的分泌^[13]。相反,仅发现 1,25-二羟胆骨化醇、表皮生长因子等可下调 MC3T3-E1 细胞和血清中 perriostin 的 mRNA 表达。

2 骨膜蛋白在肿瘤中的作用

近年来的研究表明,骨膜蛋白在多种肿瘤中表达,尤其是在肿瘤间质中广泛表达,与其在正常组织中表达有显著差异,被认为与恶性肿瘤的发生发展密切相关^[14]。

2.1 骨膜蛋白在肿瘤中的来源与表达 骨膜蛋白是一种分泌性蛋白,参与细胞外基质蛋白的组成,在肿瘤组织中主要来源于肿瘤间质成分。2007 年,Erkan 等^[12] 发现在胰腺导管腺癌(PDAC)原发肿瘤及转移灶中的间质细胞产生骨膜蛋白,次年 Fukushima 等^[15] 通过免疫组化染色方法也证实了在 PDAC 中 PN 定位表达于癌周间质,并且通过原位杂交技术证实这种成分间质中的梭形细胞。有研究对结肠癌组织间质中分泌 PN 的梭形细胞进行鉴定,结果表明 PN 来源于癌或肿瘤相关成纤维细胞^[16-17];Bakhtyar 等^[18] 也通过检测活化的成纤维细胞特异性标记物—— α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA),在肾透明细胞癌组织中发现骨膜蛋白并非来源于肿瘤细胞,而来源于这种活化的成纤维细胞,并且通过一种蛋白激酶激活该细胞和促进癌细胞黏附。在上皮性卵巢癌的研究中也认为骨膜蛋白主要来源于肿瘤间质中活化的成纤维细胞,即癌或肿瘤相关成纤维细胞^[19]。也有部分学者发现在恶性黑色素瘤^[7]、恶性胸膜间皮瘤^[20] 等肿瘤中的肿瘤细胞表达骨膜蛋白,这可能与肿瘤细胞间质化出现骨膜蛋白异位表达的现象有关。

在肿瘤组织中骨膜蛋白除了表达于肿瘤细胞或间质细胞,还存在于细胞周围的组织液中并有重要意义。早在 2002 年,Gillan 等^[21] 就发现骨膜蛋白可在上皮性卵巢癌(EOC)患者腹水中积聚,而且 Soltermann 等^[3] 在胰腺癌患者胸腔积液中也检测到了 POSTN 的表达。国内外研究已表明多种恶性肿瘤患者血清中有骨膜蛋白的表达且其水平与肿瘤分期、转移、术后复发率及存活率等存在相关性。

2.2 骨膜蛋白在肿瘤中的作用机制

2.2.1 骨膜蛋白与肿瘤细胞的生长、增殖 肿瘤细胞常常处于缺血、低氧等营养不良环境中,还必须要抵抗机体产生的各种抗肿瘤因子,肿瘤细胞仍然能够迅速的生长增殖,甚至发生转移。研究者们发现,在这样恶劣的条件下,骨膜蛋白能够维持肿瘤细胞的生存并促进其增殖。在肺癌细胞系 A549 的体外肿瘤应力学微环境和肿瘤低氧微环境模拟实验的结果显示,骨膜蛋白可能是肿瘤生长的正调节因子,通过激活 Akt/PKB 通路促进了 A549 细胞的存活^[22-23]。Bao 等^[24] 研究结肠癌时发现骨膜蛋白可通过整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 激活 Akt/PKB 通路来增加肿瘤细胞的存活力,减少应力诱导的细胞凋亡。

2.2.2 骨膜蛋白促进肿瘤细胞间质化 上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞极性的缺

失和间质细胞形态及功能特征的获得,是多细胞生物胚胎发育期中的基本生理过程,在肿瘤发生发展的过程中也常常发生,而且越来越多的基因和信号通路在这两个过程中被发现^[25]。早在 2002 年就有研究表明,EMT 过程主要负责原发肿瘤上皮细胞的去分化程序和播散转移定植网点,导致肿瘤恶性程度的增加^[26]。肿瘤细胞间质化表现为特征性的细胞间质蛋白表达上调,如骨膜蛋白(periestin)、波形蛋白(vimentin)、纤连蛋白(fibronectin)、N-钙粘蛋白(N-cadherin)等,而上皮标记蛋白下调,如 E-钙粘蛋白(E-cadherin)^[27]。骨膜蛋白不仅是 EMT 过程的标志物还是这个过程的感应器,它的表达会伴随着波形蛋白、纤连蛋白、N-钙粘蛋白、MMP-9 等蛋白的异常表达。Yan 等在研究无转移的 293T 细胞系体内实现中发现,骨膜蛋白通过整合素 $\alpha\text{v}\beta 5$ 交互作用与 EGFR 结合来改变肿瘤细胞形态、黏附能力及分化程度以促进肿瘤细胞的侵袭转移;这一结果得到整合素 $\alpha\text{v}\beta 5$ 抗体、EGFR 抑制剂锁定骨膜蛋白反面证实^[28]。

2.2.3 骨膜蛋白促进肿瘤中的血管生成 肿瘤新生血管的产生为肿瘤生长进展提供营养来源,是肿瘤的一个特征性表现,近期研究表明骨膜蛋白对此有促进作用。Shao 等^[29] 在乳腺癌研究中发现异常高表达的骨膜蛋白能通过粘着斑激酶(FAK)介导的信号通路上调血管内皮生长因子受体表达来促进癌组织中血管生成。为进一步研究骨膜蛋白与肿瘤的作用机制,Orecchia 等^[30] 在人黑色素瘤的动物模型中利用单克隆抗体阻断骨膜蛋白与整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和 $\alpha\text{v}\beta 5$ 结合位点,证实了骨膜蛋白促进肿瘤生长和血管生成过程。随后在头颈部鳞状细胞癌研究中发现,骨膜蛋白上调肿瘤细胞分泌血管内皮细胞生长因子 C(VEGF-C)通过蛋白激酶促进肿瘤的淋巴血管形成^[31],丰富的新生血管形成使生长迅速肿瘤营养充足,侵袭转移能力明显增强。

2.2.4 骨膜蛋白诱导肿瘤细胞的转移定植 骨膜蛋白是在肿瘤细胞转移定植远处器官过程中非常重要的一种细胞外基质蛋白^[17],通过多种信号通路和途径参与和促进肿瘤的转移。首先,骨膜蛋白能诱导并维持肿瘤细胞的干细胞性能,促使具有干性的这部分肿瘤细胞启动转移定植过程^[32]。2010 年,Vermeulen 等^[33] 对结肠癌的研究结果显示,骨膜蛋白激活的 Wnt 对正常结肠干细胞和结肠癌干细胞的干性维持都有重要作用,通过 Wnt 信号通路可以识别筛选肿瘤细胞中的 CSC,而且 CSC 与周围细胞相互作用维持高的 Wnt 活性,并使已经分化的肿瘤细胞的 Wnt 信号通路激活从而恢复细胞的增殖性和致瘤性,该结论也得到了 Malanchi 等^[34] 的进一步研究证实。其次,骨膜蛋白在肿瘤细胞转移定植远处器官形成壁龛的过程中是一种重要的组成成分,主要发挥黏附作用,通过增强 Wnt 细胞通路维持 CSC 的存活和充当 CSC 与壁龛的桥梁促进转移的定植,并保护肿瘤细胞免受机体中各种免疫细胞及免疫因子的攻击^[35]。而且,骨膜蛋白在肿瘤细胞转移定植后转移灶血管生成中也发挥重要作用,为肿瘤的扩散提供了支撑。

2.3 骨膜蛋白在肿瘤治疗中的应用 大量的研究已表明,骨膜蛋白高表达于多种肿瘤,尤其是转移性恶性肿瘤,包括乳腺癌、卵巢癌、肺癌、结肠癌、头颈部鳞癌、胰腺癌、前列腺癌、成神经细胞瘤及甲状腺癌等,如前所述它为肿瘤的生长、转移、发展提供了一个适宜的微环境,参与了肿瘤血管生成、促进细胞独立增殖、逃避细胞凋亡并使细胞再进入细胞周期等机制,因此靶向抑制骨膜蛋白的表达成为治疗肿瘤的可能策略。2011 年,Wang 等^[36] 就对抗肿瘤血管生成治疗提出了思索,考虑到骨膜蛋白对肿瘤血管生成的重要作用,从骨膜蛋白入手研究抗

血管生成抑制剂,对临床肿瘤的治疗有重要意义。同年,Orecchia 等^[30]在证实骨膜蛋白促进肿瘤生长和血管生成的研究过程中已研制出有效的能阻断骨膜蛋白第 2 个同源重复结构的单克隆抗体 OC-20。Lee 等^[37]在骨膜蛋白相关拮抗因子的研究中首次研制出一种经过修饰的核酸适体,即 PNDA-3,它能特异性地绑定骨膜蛋白的第 3 个或第 4 个同源重复结构域(FAS 结构),从而阻挡了骨膜蛋白与细胞表面受体的相互作用,导致整合素 $\alpha\beta 3$ 和 $\alpha\beta 5$ 依赖的信号通路激活受阻及相关下游信号通路活动减弱,以致肿瘤细胞存活、黏附、迁移和转移定植的作用受到强烈抑制,甚至肿瘤周围细胞也受到影响。该研究在小鼠体内体外模型中都得到证实,而且通过给小鼠静脉注射 Cy3 标记的 PNDA-3,分析时间与荧光信号强度分布关系,发现 Cy3 标记的 PNDA-3 能够在肿瘤区域维持一段时间的强荧光信号,这位对肿瘤转移的无创定位提供了新方法依据,而且可以利用 PNDA-3 在肿瘤内的长时间停留,将其搭载上抗癌药物来增加抗癌疗效。英美韩澳等多国研究者合作新近发现了 6 种高纯度的单克隆抗体(mAbs)^[38],能特异性识别人和鼠的骨膜蛋白并抑制骨膜蛋白与整合素 $\alpha\beta 3$ 的结合,而且其中两种 mAbs,即 MPB4B1 和 MPC5B4,被证实能抑制骨膜蛋白介导的人内皮细胞集落形成细胞迁移。这种具有特异性、敏感性的骨膜蛋白抗体不仅能应用于阻断骨膜蛋白功能发挥抗肿瘤细胞生物特性的作用,还可以对肿瘤患者体内骨膜蛋白表达进行检测以评估肿瘤大小、淋巴结转移等状态,作为一个强有力的预后指标。

另一个骨膜蛋白的抗癌探究点是在基因表达调控方面。p73 属于 p53 超家族成员,最为一种特殊的转录因子,能授予细胞侵入性表型,在胶质母细胞瘤的研究中发现,p73 与骨膜蛋白之间存在一个完整的 p73/POSTN 轴,它通过直接激活肿瘤细胞 POSTN 的表达使细胞侵袭性表型显著^[39]。Landré 等^[40]在研究中采用染色质免疫沉淀反应和受体试验表明,骨膜蛋白是 TAp73 的一种转录目标蛋白,在肿瘤生长转移中扮演重要角色,当剔除 p73 下调 POSTN 表达将显著减少肿瘤的侵入与化疗抵抗。Lister 等^[40]的最新研究发现受启动子管理的一些非编码的反义小 RNA 可以诱导骨膜蛋白转录基因沉默,最终导致细胞活性的丧失,这表明细胞活性和转移性可以通过转录和表观遗传调节控制骨膜蛋白表达来实现,为控制癌细胞的生长与扩散开辟了新的靶向。

3 展 望

随着人们对骨膜蛋白在肿瘤中的深入研究,它的细胞来源逐渐明确到肿瘤间质相关成纤维细胞,作用的机制和方式也越来越明确,在动物模型中也初步实现了针对骨膜蛋白的抗肿瘤治疗方法。相信经过研究者们不懈努力,进一步全面认识骨膜蛋白及其相关因素在肿瘤中的作用机制,人类攻克肿瘤的目标终将实现。

参考文献

- [1] Takeshita S, Kikuno R, Tezuka K, et al. Osteoblast-specific factor 2:cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I[J]. Biochem J,1993,294(Pt 1):271-278.
- [2] Horiuchi K, Amizuka N, Takeshita S, et al. Identification and characterization of a novel protein,periostin,with restricted expression to periosteum and periodontal ligament and increased expression by transforming growth factor

- beta[J]. J Bone Miner Res,1999,14(7):1239-1249.
- [3] Soltermann A,Ossola R,Kilgus-Hawelski S,et al. N-glycoprotein profiling of lung adenocarcinoma pleural effusions by shotgun proteomics[J]. Cancer,2008,114(2):124-133.
- [4] Norris RA,Damon B,Mironov V,et al. Periostin regulates collagen fibrillogenesis and the biomechanical properties of connective tissues[J]. J Cell Biochem,2007,101(3):695-711.
- [5] Morra L,Rechsteiner M,Casagrande S,et al. Characterization of periostin isoform pattern in non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer,2012,76(2):183-190.
- [6] Kim CJ,Isono T,Tambe Y,et al. Role of alternative splicing of periostin in human bladder carcinogenesis[J]. Int J Oncol,2008,32(1):161-169.
- [7] Tilman G,Mattiussi M,Brasseur F,et al. Human periostin gene expression in normal tissues,tumors and melanoma:evidences for periostin production by both stromal and melanoma cells[J]. Mol Cancer,2007,6(1):1-13.
- [8] 郝敏,林江涛. 骨膜蛋白的生物学功能及其在呼吸领域的研究进展[J]. 国际呼吸杂志,2015,35(1):70-73.
- [9] 王贺,赵旭,孙莹,等. 骨膜蛋白在伤口愈合作用的研究进展[J]. 医学美学美容(中旬刊),2014,(6):585-586.
- [10] Karlan BY,Dering J,Walsh C,et al. POSTN/TGFBI-associated stromal signature predicts poor prognosis in serous epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol,2014,132(2):334-342.
- [11] Qin X,Yan M,Zhang J,et al. TGFβ3-mediated induction of Periostin facilitates head and neck cancer growth and is associated with metastasis[J]. Sci Rep,2016,6(1):20587.
- [12] Erkan M,Kleeff J,Gorbachevski A,et al. Periostin creates a tumor-supportive microenvironment in the pancreas by sustaining fibrogenic stellate cell activity[J]. Gastroenterology,2007,132(4):1447-1464.
- [13] 张艳. Periostin 与肿瘤相关性的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志,2011,16(4):374-378.
- [14] Conway SJ,Izuhara K,Kudo Y,et al. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease[J]. Cell Mol Life Sci,2014,71(7):1279-1288.
- [15] Fukushima N,Kikuchi Y,Nishiyama T,et al. Periostin deposition in the stroma of invasive and intraductal neoplasms of the pancreas[J]. Mod Pathol,2008,21(8):1044-1053.
- [16] Kikuchi Y,Kashima TG,Nishiyama T,et al. Periostin is expressed in pericryptal fibroblasts and cancer-associated fibroblasts in the colon[J]. J Histochem Cytochem,2008,56(8):753-764.
- [17] Kikuchi Y,Kunita A,Iwata C,et al. The niche component periostin is produced by cancer-associated fibroblasts, supporting growth of gastric cancer through ERK activation[J]. Am J Pathol,2014,184(3):859-870.
- [18] Bakhtyar N,Wong N,Kapoor A,et al. Clear cell renal cell carcinoma induces fibroblast-mediated production of stromal periostin[J]. Eur J Cancer,2013,49(16):3537-3546.

- [19] Choi KU, Yun JS, Lee IH, et al. Lysophosphatidic acid-induced expression of periostin in stromal cell; Prognostic relevance of periostin expression in epithelial ovarian cancer[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(2): 332-342.
- [20] Schramm A, Opitz I, Thies S, et al. Prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition in malignant pleural mesothelioma[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(3): 566-572.
- [21] Gillan L, Matei D, Fishman DA, et al. Periostin secreted by epithelial ovarian carcinoma is a ligand for V β 3 and V β 5 integrins and promotes cell motility[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(18): 5358-5364.
- [22] Ma D, Lu H, Xu L, et al. Mechanical loading promotes Lewis lung cancer cell growth through periostin[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2009, 45(8): 467-472.
- [23] Ouyang GL, Liu M, Ruan K, et al. Upregulated expression of periostin by hypoxia in non-small-cell lung cancer cells promotes cell survival via the Akt/PKB pathway[J]. *Cancer Lett*, 2009, 281(2): 213-219.
- [24] Bao S, Ouyang G, Bai X, et al. Periostin potently promotes metastatic growth of colon cancer by augmenting cell survival via the Akt/PKB pathway[J]. *Cancer Cell*, 2004, 5(4): 329-339.
- [25] Kang Y, Massague J. Epithelial-mesenchymal transitions: twist in development and metastasis[J]. *Cell*, 2004, 118(3): 277-279.
- [26] Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(6): 442-454.
- [27] Morra L, Moch H. Periostin expression and epithelial-mesenchymal transition in cancer: a review and an update[J]. *Virchows Arch*, 2011, 459(5): 465-475.
- [28] Yan W, Shao R. Transduction of a mesenchyme-specific gene periostin into 293T cells induces cell invasive activity through epithelial-mesenchymal transformation[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(28): 19700-19708.
- [29] Shao R, Bao S, Bai X, et al. Acquired expression of periostin by human breast cancers promotes tumor angiogenesis through up-regulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 expression[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(9): 3992-4003.
- [30] Orecchia P, Conte R, Balza E, et al. Identification of a novel cell binding site of periostin involved in tumour growth[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(14): 2221-2229.
- [31] Kudo Y, Iizuka S, Yoshida M, et al. Periostin directly and indirectly promotes tumor lymphangiogenesis of head and neck cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e44488.
- [32] Sampieri K, Fodde R. Cancer stem cells and metastasis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2012, 22(3): 187-193.
- [33] Vermeulen L, De Sousa E Melo F, van der Heijden M, et al. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(5): 468-476.
- [34] Malanchi I, Santamaria-Martinez A, Susanto E, et al. Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization[J]. *Nature*, 2012, 481(7379): 85-89.
- [35] 刘国晓, 郝洪庆, 孙晓艳, 等. 骨膜蛋白在胃癌转移中的作用及其相关拮抗分子的研究进[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(46): 3691-3693.
- [36] Wang W, Ma JL, Jia WD, et al. Periostin: a putative mediator involved in tumour resistance to anti-angiogenic therapy? [J]. *Cell Biol Int*, 2011, 35(11): 1085-1088.
- [37] Lee YJ, Kim IS, Park SA, et al. Periostin-binding DNA aptamer inhibits breast cancer growth and metastasis[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(5): 1004-1013.
- [38] Field S, Uyttenhove C, Stroobant V, et al. Novel highly specific anti-periostin antibodies uncover the functional importance of the fascilin 1-1 domain and highlight preferential expression of periostin in aggressive breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(8): 1959-1970.
- [39] Landré V, Antonov A, Knight R, et al. p73 promotes glioblastoma cell invasion by directly activating POSTN (periostin) expression [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 11785-11802.
- [40] Lister NC, Clemson M, Morris KV, et al. RNA-directed epigenetic silencing of Periostin inhibits cell motility[J]. *R Soc Open Sci*, 2015, 2(6): 140545.

(收稿日期: 2016-04-11 修回日期: 2016-07-03)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.040

宝石能谱成像在胰腺疾病诊断中的应用*

田笑综述, 殷小平[△], 周欢, 王佳宁, 赵亮审校
(河北大学附属医院 CT/MRI 科, 河北保定 071000)

[关键词] 宝石能谱成像; 胰腺疾病; 诊断

[中图分类号] R576

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)32-4584-03

宝石能谱成像(gemstone spectral imaging, GSI)是采用宝石作为探测器材料, 利用 X 线的能量谱(简称为能谱)进行的

多参数成像模式, GSI 能够将人体组织和病变成分对不同 X 射线能量谱的差异表达出来, 从而能够显示更加精细的解剖结

* 基金项目: 河北省青年科研基金项目(2015Q001); 河北省科技计划项目(15277740D)。 作者简介: 田笑(1978—), 副主任医师, 硕士, 主要从事腹部诊断方面的研究。 [△] 通讯作者, E-mail: cttianxiao@163.com。

构,而且能够对物质成分进行分析和定量分析。胰腺病变隐匿,血供丰富,早期诊断相对较困难,国内外影像工作人员对 GSI 在胰腺疾病的诊断与鉴别诊断、肿瘤的分期与治疗效果方面开展了许多研究。本文就 GSI 在胰腺疾病中的应用技术和诊断进行了综述。

1 GSI 技术与原理

宝石 CT 的主要部件探测器由石榴石(garnet)构成,纯度高,通透性高,反应速度快,是进行能谱成像和高清成像的基础。同时宝石 CT 还具备动态变焦球管、高低压瞬时切换高压发生器、高低频数据采集系统、迭代重建算法等硬件和软件,为能谱解析和重建奠定了基础。

能谱扫描后,通过能谱分析平台(GSI viewer)将能谱原始数据进行符合临床需求的分析,包括单能量图像、能谱曲线、有效原子序数、物质分离和定量测量,可以进行物质组成成分和物质分离分析,特别是对特定的基物质的图像进行分析和比较,实现能谱的临床应用。

1.1 单能量图像 宝石能谱 CT 能够在瞬时实现双能量数据同时采样,采用原始数据投影的模式对两组数据进行单能量重建,得到因 keV 的变化而 X 线衰减系数跟随变化所产生的 40~140 keV 共 101 个单能量图像,其中最佳 keV 的单能量图像,可获得最佳对比噪声比(CNR),即在这个能量水平病灶与实质脏器之间的衰减差异达到最大,噪声值降到最低,从而更有利于病灶的显示^[1],满足在不同能量水平下进行诊断疾病的需要^[2]。

1.2 有效原子序数(Eff-Z) Eff-Z 指如果某元素对 X 射线的质量衰减系数与某化合物或混合物的质量衰减系数相同,该元素的原子序数称为某化合物或混合物的有效原子序数。CT 能谱成像可以显示不同病变和人体组织随着 X 线能量水平的变化而变化的 X 射线衰减系数,从而产生反应不同病变和人体组织对 X 射线的特征性能曲线。同时根据所得的能谱曲线能够计算出该病变或组织的有效原子序数(Eff-Z)。

1.3 基物质图像 宝石能谱 CT 在实现高低能量瞬时切换数据采样的同时,在投影数据空间,在提供水、钙、碘基不同成像条件下实现初步的基物质分析^[3]。利用不同能量(keV)下的衰减曲线与其他组织衰减曲线的明显差异,将碘从图像中单独提取出来。碘图中脂肪 SD 值明显低于其他序列,故 CNR 明显提高,病变显示更加清晰。由于 CT 对比剂中主要含有碘,因此碘基图可见间接反映肿瘤的血供情况。另外还有水基图,在增强扫描的条件下实现模拟平扫,从而实现一次增强扫描可同时获得平扫和强化图像^[4]。

1.4 动态 500 排成像 宝石能谱 CT 利用精确的控制系统,在低剂量的条件下,进行螺旋往复穿梭扫描技术,使得灌注范围远远超过探测器宽度的限制,在保证灌注时间分辨率和避免锥形束伪影的同时实现了 32 cm 四维动脉 CTA 和大范围灌注成像^[5],可以达到 500 排 CT 的覆盖范围,只需要一次扫描,一次对比剂注射,就能得到完整脏器的灌注参数和动态 CTA 图像,能够进行功能学和形态学的诊断。

2 GSI 在胰腺疾病诊断中的临床应用

2.1 GSI 发现微小病变与低剂量成像病变筛查 宝石 CT 通过选择合适的基物质和调整不同的能量水平,CT 能谱基物质图像和单能量图像能够特征的显示胰腺的微小病灶,避免对比剂硬化伪影和容积效应造成的小病灶的遗漏。如碘基图对碘剂分布的敏感性高,轻微的碘剂分布即可引起肉眼可辨的灰度改变,提高了微小病灶的检出率^[6]。特别是当病灶小、存在多

发病灶时及当病灶类似血管影需要鉴别时,CT 能谱检测具有较大的优势。

宝石 CT 应用迭代重建算法,所需的投影数少,具有可以在数据不完全条件下成像的优点,实现低剂量成像^[7],Singh 等^[8]研究指出,即使在腹部 CT 扫描 100 mAs 条件下(CTDIvol8.4Gy)采用 30%ASIR 重建图像仍然能够达到满意的图像质量。崔湧等^[9]认为能谱 CT 在保证胰管胰腺组织显示高清的模式下进行低剂量扫描,故宝石 CT 能够明显减低患者辐射,从而可以进行低剂量的筛查胰腺疾病。

2.2 GSI 对胰腺非肿瘤性病变的研究 胰腺非肿瘤性病变主要是局限性胰腺炎、假肿瘤性胰腺炎、自身免疫性胰腺炎以及胰腺囊肿等疾病,其中对假囊肿的判断诊断胰腺炎的重要依据。急性胰腺炎和胰腺损伤是胰腺假囊肿形成的主要因素,假囊肿内不含有非液化的实性成分,董海鹏等^[10]研究认为假囊肿内含有一定高密度物质,而非纯粹的水样液体,其能谱曲线为逐渐下降型的对数曲线,动脉晚期与门静脉期的能谱曲线一致,提示假囊肿在动态增强过程中没有强化,其有效原子序数、碘-水浓度在两期间无明显差异;增强后的能谱曲线较平扫有整体上升,但是曲线的形态基本保持不变。CT 能谱成像提供了更多的定量指标和分析工具,能够从多方面反映被检物体的物质。

2.3 GSI 对胰腺肿瘤的研究

2.3.1 胰岛素瘤的诊断 胰岛素瘤为胰腺神经内分泌功能性肿瘤,一般体积非常小,在 1~2 cm,肿瘤虽然为良性,发病率并不高,但是很小的肿瘤就能引发明显的低血糖,手术是唯一可以治愈的方法。传统 CT 因为肿瘤体积小,动脉早期强化显著等特点,定位较为困难,GSI 利用混合能量双期扫描,结合单能量图像及碘基图的联合诊断能够明显的提高病变的检出率,张静等^[11]研究认为能谱 CT 对胰岛素瘤的检出率达到 96.7%,高于传统混合能量 CT 检出率 68.8%。

2.3.2 寡囊型浆液性囊腺瘤和黏液性囊性肿瘤的鉴别 在胰腺肿瘤中囊性肿瘤是最常见的一类肿瘤,约占胰腺肿瘤的 15%,主要包括浆液性囊性肿瘤、黏液性囊性肿瘤(MCNs)和导管内乳头状黏液性肿瘤。MCNs 偏恶性,侵袭性较强,术前诊断尤为重要,寡囊型浆液性囊腺瘤(SOA)与其影像学表现类似,应用传统 CT 较为难以鉴别。由于 MCNs 的囊液蛋白较多(包括部分肿瘤标记物),游离水分较少^[12],而两者在 CT 能谱成像上却具有明显不同的特征^[13],SOA 在动脉晚期 40~60 keV 及门脉期 40~50 keV 的 CT 值、有效原子序数、碘浓度、钙浓度等均低于 MCNs,在动脉晚期水浓度高于 MCNs,MCNs 的质量高于 SOA。

2.3.3 胰腺癌的诊断 胰腺癌是常见的消化系统恶性肿瘤,起病隐匿,发展快,预后差,缺乏有效的早期诊断。由于胰腺本身是富血供器官,低千伏 CT 扫描碘的信号强度是高千伏条件下的两倍^[14-16],富血供和乏血供病变与正常胰腺的对比更加明显,能够提高胰腺实质与肿瘤的 CT 差值及胰周血管强化效果^[17],能够明显的提高病变的检出率。薛华丹等^[18]研究,碘图图像噪声低且图像对比度高,是能够提供胰腺实质-肿瘤对比噪声比最大的序列。另外碘图能够消除胰腺实质与病灶间平扫 CT 值的差异,仅提供强化差异,胰腺瘤灶在碘图上的 CT 值仅为 20 HU,肿瘤实质对比度高,病灶边缘清晰,有利于发现小胰腺癌病灶或与胰腺实质强化差异较小的癌灶。

2.3.4 胰腺癌转移的诊断 胰腺癌最常见的转移就是肝转移,能谱 CT 可以利用能谱成像的散点图、直方图和能谱曲线,

将胰腺癌患者肝内出现囊性低密度病灶与原发胰腺癌病灶进行能谱分析,若发现两种病灶的直方图和曲线图基本重合,其强化方式接近,能谱特征相似,从而表明肝内囊性病灶与胰腺病灶为同源,做出胰腺癌肝转移的诊断;而若胰腺癌患者同时存在肝内小囊肿,两者的能谱直方图和曲线图则完全分开,两者的能谱特征完全不同,表明肝内囊性病灶与胰腺病灶非同源,从而做出肝脏非转移的诊断。

2.3.5 GSI 能够评价胰腺癌的治疗效果 GSI 通过测定胰腺局部组织的碘水平,进而测得该区域组织的血流灌注量,从而可以分析局部组织的血流灌注情况^[19],王明亮等^[20]研究显示,GSI 能够在活体内进行肿瘤碘含量的测定,评估肿瘤的微循环灌注情况,因此 GSI 可以作为测评肿瘤内新生血管情况以及判定抗血管生成治疗疗效的重要参考标准。同时栗鸿民等^[21]认为可以通过测量肿瘤内碘含量的变化来评价胰腺癌的生物治疗的疗效,为临床上判定肿瘤治疗效果提供重要的参考。

3 展 望

GSI 可以反映组织的能量分辨率和化学分辨率,将 CT 诊断从形态学转入功能学领域的诊断,给临床应用和科研带来了诸多前所未有的突破,大大提高了 CT 影像诊断的准确性和安全性。相信随着研究的不断深入及技术的逐步开发和完善,GSI 在胰腺疾病的早期检测、准确诊断与鉴别诊断、评估定性和定量以及治疗随访中发挥出更多的作用。

参考文献

[1] 林晓珠,沈云,陈克敏. CT 能谱成像的基本原理与临床应用研究进展[J]. 中华放射学杂志,2011,45(8):798-800.

[2] 施婷婷,俞海平,何健,等. 放射性骨损伤动物模型的建立及其能谱 CT 表现[J]. 实用放射学杂志,2012,28(6):954-958.

[3] Johnson TR,Krauss B,Sedlmair M,et al. Material differentiation by dual energy CT: initial experience[J]. Eur Radiol,2007,17(6):1510-1517.

[4] 任庆国,滑炎卿,李剑颖. CT 能谱成像的基本原理及临床应用[J]. 国际医学放射学杂志,2011,34(6):559-563.

[5] 邓凯,张成琪,李伟,等. 宝石能谱 CT 的特点及临床应用价值[J]. 中国医药导报,2011,8(25):16-17.

[6] Brown CL,Hartman RP,Dzyubak OP,et al. Dual-energy CT Iodine overlay technique for characterization of renal masses as cyst or solid:a phantom feasibility study[J]. Eur Radiol,2009,19(5):1289-1295.

[7] Thibault JB,Sauer KD,Bouman CA,et al. A three-dimensional statistical approach to improved image quality for multislice helical CT[J]. Med Phys,2007,34(11):4526-4544.

[8] Singh S,Kalra MK,Hsieh J,et al. Abdominal CT: comparison of adaptive statistical iterative and filtered back projection reconstruction techniques[J]. Radiology,2010,

257(2):373-383.

[9] 崔湧,孙应实,高顺禹,等. 宝石探测器 CT 与常规探测器 CT 对正常胰管显示的比较[J]. 中国医学影像技术,2011,27(11):2253-2256.

[10] 董海鹏,林晓珠,徐学勤,等. 胰腺假性囊肿的 CT 能谱特征[J]. 中国医学计算机成像杂志,2013,19(1):53-56.

[11] 张静,林晓珠,徐学勤,等. CT 能谱成像在胰岛素瘤诊断中的初步研究[J]. 放射学实践,2012,27(3):250-253.

[12] Lin XZ,Wu ZY,Tao R,et al. Dual energy spectral CT imaging of insulinoma-Value in preoperative diagnosis compared with conventional multi-detector CT[J]. Eur J Radiol,2012,81(10):2487-2494.

[13] 林晓珠,陈克敏,吴志远,等. CT 能谱成像在鉴别胰腺寡囊型浆液性囊腺瘤与黏液性囊性肿瘤中的价值[J]. 中华放射学杂志,2011,45(8):713-717.

[14] Morris-Stiff G,Lentz G,Chalikonda S,et al. Pancreatic cyst aspiration analysis for cystic neoplasms: mucin or carcinoembryonic antigen--which is better? [J]. Surgery,2010,148(4):638-644.

[15] Sangwaiya MJ,Kalra MK,Sharma A,et al. Dual-energy computed tomographic pulmonary angiography: a pilot study to assess the effect on image quality and diagnostic confidence[J]. J Comput Assist Tomogr,2010,34(1):46-51.

[16] Marin D,Nelson RC,Schindera ST,et al. Low-tube-voltage, high-tube-current multidetector abdominal CT: improved image quality and decreased radiation dose with adaptive statistical iterative Reconstruction algorithm--initial clinical experience[J]. Radiology,2010,254(1):145-153.

[17] Marin D,Nelson RC,Barnhart H,et al. Detection of pancreatic tumors, image quality, and radiation dose during the pancreatic parenchymal phase: effect of a low-tube-voltage, high-tube-current CT technique--preliminary results[J]. Radiology,2010,256(2):450-459.

[18] 薛华丹,刘炜,孙昊,等. 第二代双源 CT 双能扫描模式对胰腺癌的影像诊断价值初探[J]. 中国医学科学院学报,2010,32(6):640-644.

[19] 杨林,黄小华炜,张小明. 胰腺癌的 CT 灌注成像研究进展[J]. 程度医学院学报,2010,5(4):335-338.

[20] 王明亮,缪飞,林晓珠,等. CT 能谱成像评价胰腺癌抗血管生成治疗效果的价值[J]. 放射学实践,2012,27(3):246-249.

[21] 栗鸿民,赵卫东,蔡琳,等. 能谱 CT 碘基图对胰腺癌生物治疗疗效的分析[J]. 中国当代医药,2012,19(10):13-14,17.

广东省卫生资源配置公平性分析——基于泰尔指数的测算^{*}

伍 珏,黎东生[△],符桂林,张露遥,陈天雄,龙文磊
(广州中医药大学经济与管理学院,广州 510006)

[中图分类号] R197.1

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2016)32-4587-04

卫生资源的公平配置,是卫生事业良好发展的前提,是社会和谐的基础,直接关系到人民群众的健康权益和卫生权益^[1]。本文运用泰尔指数,对广东省卫生资源配置的公平性进行分析,为优化卫生资源配置,合理规划卫生区域提供一定的策略依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 数据来自 2009~2013 年《广东省卫生统计年鉴》及广东省 21 市各统计局发布的统计年鉴,包括医疗卫生机构床位数、执业(助理)医师数和注册护士数(下文简称为床位数、医师数和护士数)。根据《广东省统计年鉴》,广东省划分为 4 个区域^[2-3]:粤东、粤西、粤北和珠三角。其中,粤东包括汕头、潮州、揭阳、汕尾 4 个城市;粤西包括湛江、茂名、阳江 3 个城市;粤北包括韶关、清远、云浮、梅州、河源 5 个城市;珠三角包括广州、深圳、佛山、东莞、中山、珠海、江门、肇庆、惠州 9 个城市。

1.2 方法 泰尔指数可用于比较衡量个人之间或地区之间的收入差距,这一指标经常用于比较两者间的不平等度^[4-6]。与只能反映总体公平性的基尼系数相比,泰尔指数具有可分解

性,可以通过对区域间和区域内各部分差异对总体差异的贡献,找出造成总体不公平性的变动原因,因此从泰尔指数的时间序列分析中可清楚地看到各年区域间和区域内差异的变化情况^[7]。本文将使用泰尔指数比较广东省 4 个区域的卫生资源配置间的差距,通过比较泰尔指数,得知区域间的不平等度。根据泰尔指数的分解原理,泰尔指数越大,其公平性越差,反之,公平性越好。

2 结 果

2.1 广东省每千人拥有床位、医师、护士的数量变化情况 数据依据《广东省卫生统计年鉴》及广东省 21 市统计年鉴整理而成,下同。据表 1 可得,广东省每千人拥有的床位数基本上持续递增,尽管珠三角地区每千人拥有的床位数量略有起伏,但其床位数量一直高于其他 3 个区域。粤西、粤北地区每千人拥有床位数均低于全省平均水平,粤北地区的每千人床位数在 2013 年首次超过全省平均水平。而每千人拥有医师、护士数情况,除珠三角地区每千人医师数存在高低变化外,全省及其他区域的每千人医师、护士数均不断增长。但粤东、粤西及粤北区域的每千人医师、护士数仍未达到全省平均水平。

表 1 2009~2013 年广东省每千人拥有床位、医师、护士数量的变化趋势

地区	2009 年			2010 年			2011 年			2012 年			2013 年		
	床位	医师	护士	床位	医师	护士	床位	医师	护士	床位	医师	护士	床位	医师	护士
粤东	1.47	0.92	0.62	1.69	1.26	0.67	1.88	1.37	0.73	2.15	1.39	0.89	2.28	1.41	0.99
粤西	2.20	1.01	0.96	2.63	1.31	1.16	2.74	1.43	1.25	3.37	1.49	1.35	3.60	1.58	1.46
粤北	2.35	1.32	1.15	2.57	1.54	1.28	2.77	1.66	1.38	3.28	1.67	1.51	3.59	1.76	1.61
珠三角	3.22	2.17	2.25	2.97	1.94	2.11	3.17	2.03	2.28	3.74	2.09	2.46	3.92	2.22	2.65
全省	2.60	1.62	1.57	2.65	1.68	1.61	2.84	1.78	1.74	3.35	1.81	1.86	3.55	1.91	2.02

表 2 2009~2013 年广东省医护比变化情况

年份	粤东	粤西	粤北	珠三角	全省
2009	1.00 : 0.68	1.00 : 0.95	1.00 : 0.87	1.00 : 1.04	1.00 : 0.97
2010	1.00 : 0.53	1.00 : 0.88	1.00 : 0.83	1.00 : 1.09	1.00 : 0.96
2011	1.00 : 0.53	1.00 : 0.88	1.00 : 0.83	1.00 : 1.12	1.00 : 0.98
2012	1.00 : 0.64	1.00 : 0.91	1.00 : 0.90	1.00 : 1.18	1.00 : 1.03
2013	1.00 : 0.70	1.00 : 0.93	1.00 : 0.93	1.00 : 1.19	1.00 : 1.06

2.2 广东省医护比例变化情况 据表 2 而知,广东省医护比例略有起伏。从总体上看,全省医护比例略有提高;除珠三角地区的医护比逐年提高外,粤东、粤西和粤北 3 个区域的医护比 2009~2010 年下降,2010~2011 年医护比保持不变,2011~2013 年医护比例逐渐提高。珠三角地区的医护比最高,并超过了医护 1.00 : 1.00,于 2013 年达到 1.00 : 1.19。但粤东、粤西和粤北的医护比均低于全省的医护比例,尤其是粤东地区远低于其他区域,2013 年的医护比例仅为 1.00 : 0.70。

2.3 广东省卫生资源配置的泰尔指数计算 根据本文进行的

^{*} 基金项目:2014 年参与广东省卫生经济学会项目(2014-18-01)。

[△] 通讯作者,E-mail:lidongsheng65@gzucm.edu.cn。

作者简介:伍珏(1991—),硕士,主要从事卫生经济、卫生政策的研究。

研究,泰尔指数的计算方法如下所示。各区域内部的卫生资源配置的不公平性为 F_i ,见公式 1。

$$F_i = \sum M_{ia} \ln(E_i/E_a)$$

公式 1 中,将 i 区域有 $a、b、c、\dots$ 多个城市, M_{ia} 指的是 a 市人口占 i 区域总人口的比例, E_i 和 E_a 分别表示为 i 区域和 a 市的人均卫生资源数。各区域间的卫生资源配置的不公平性为 F_i ,见公式 2。

$$F_i = \sum M_i \ln(M_i/R_i)$$

公式 2, M_i 指各区域人口数占全省总人口数的比例, R_i 指各区域卫生资源数占全省卫生资源总量的比例。全省总的不公平性指数 F 见公式 3。

$$F = F_i + \sum M_i F_i$$

要使研究反映该区域对广东省总体不公平性的影响程度,可以通过计算各个区域及区域间的贡献率,这一指标可以表现其影响程度。 i 区域内不公平性贡献率见公式 4,各区域间不公平性贡献率见公式 5。

$$D_i = M_i \times F_i / F$$

$$D_i = F_i / F$$

2.4 广东省泰尔指数的总体情况 表 3 为 2009~2013 年广东省、各区域及区域间卫生资源配置的泰尔指数,其计算结果依据上述公式(1)、(2)和(3)计算得来。从整体情况来看,各个区域、区域间和全省的泰尔指数逐年下降,表示广东省的卫生资源配置得到一定程度的改善。其中,粤西地区的卫生资源配置最优,床位、医生和护士资源配置均好于其他三大区域。从床位数、医生数和护士数三者整体来看,医生的公平性最好,床位的公平性次之,护士的公平性最差。

表 3 2009~2013 年广东省、各区域及区域间卫生资源配置的泰尔指数

项目	年份(年)	粤东	粤西	粤北	珠三角	地区间	全省
床位	2009	0.030 4	0.002 1	0.028 0	0.046 5	0.034 4	0.067 7
	2010	0.023 5	0.003 6	0.028 4	0.042 4	0.017 8	0.049 3
	2011	0.011 6	0.000 6	0.023 4	0.039 0	0.015 6	0.042 2
	2012	0.008 6	0.000 1	0.018 1	0.035 4	0.015 8	0.038 9
	2013	0.009 4	0.000 3	0.017 2	0.034 0	0.016 5	0.039 0
医师	2009	0.021 8	0.006 9	0.018 5	0.046 1	0.061 0	0.091 7
	2010	0.000 8	0.003 5	0.025 9	0.031 2	0.016 6	0.038 1
	2011	0.001 4	0.002 8	0.022 5	0.030 6	0.013 5	0.034 1
	2012	0.000 9	0.002 2	0.013 5	0.033 2	0.008 1	0.028 4
	2013	0.002 0	0.000 7	0.011 0	0.031 1	0.011 7	0.030 5
护士	2009	0.052 7	0.005 1	0.016 7	0.078 1	0.111 1	0.162 3
	2010	0.055 3	0.002 8	0.024 6	0.040 0	0.079 2	0.113 9
	2011	0.051 3	0.001 5	0.025 2	0.034 9	0.079 1	0.110 2
	2012	0.017 7	0.002 7	0.022 6	0.031 7	0.050 0	0.073 7
	2013	0.022 6	0.001 1	0.007 7	0.029 6	0.055 0	0.075 9

2.4.1 广东省床位资源的泰尔指数变化趋势 从床位数上看,粤西的泰尔指数最低,公平性最好;珠三角地区的泰尔指数最高,公平性最差。2009 年粤东的泰尔指数比粤北高,但在

2010 年粤东的卫生资源配置改善,公平性高于粤北。地区间泰尔指数呈现下降趋势,但 2010~2011 年的下降速度要比 2009~2010 年的速度缓慢,而从 2011~2013 年地区间泰尔指数略有回升。

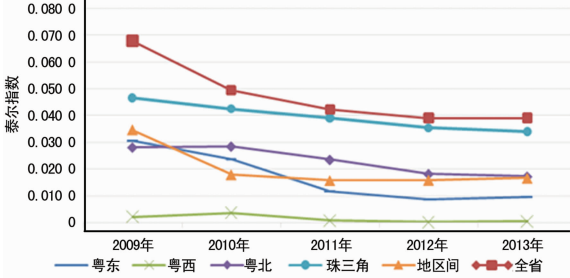


图 1 2009~2013 年广东省床位资源的泰尔指数变化趋势

2.4.2 广东省医生资源的泰尔指数变化趋势 从医生数上看,2009 年粤西的医生资源公平性最好,2010 年粤东医生资源优化配置,成为公平性最好的区域,2013 年粤西反超粤东再次成为医生资源公平性最好的区域。珠三角地区的泰尔指数最高,公平性最差。粤北的泰尔指数变化高低起伏,2010 年泰尔指数达到最高点,随后略有下降。地区间泰尔指数 2009~2010 年下降幅度较大,随后较为平缓。

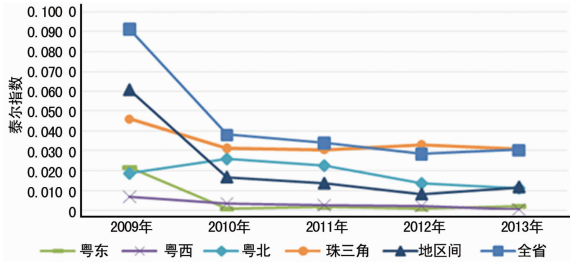


图 2 2009~2013 年广东省医生资源的泰尔指数变化趋势

2.4.3 广东省护士资源的泰尔指数变化趋势 图 3 表示的是 2009~2011 年广东省护士资源的泰尔指数变化趋势。粤西的护士资源公平性最好,泰尔指数变化趋势较为平稳。4 个区域中,珠三角地区 2009 的泰尔指数最高,在 2010 年低于粤东地区,随后发展较为平缓,但在 2012 年随着粤东护士资源的优化配置,珠三角地区的泰尔指数再次成为了 4 个区域中公平性最差的地区。粤北的公平性排在第 2 位,从图 3 看出,2009~2011 年泰尔指数略有上升,2012~2013 年泰尔指数下降,公平性加强。地区间泰尔指数高于 4 个区域,表明地区间的护士资源公平性较差。

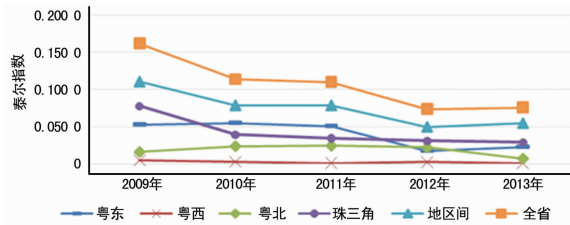


图 3 2009~2013 年广东省护士资源的泰尔指数变化趋势

2.5 各区域与区域间差异对广东省卫生资源配置的泰尔指数

的贡献率 表4显示的是广东省卫生资源配置总泰尔指数中各地区及地区间的贡献率,其计算结果根据上述公式(4)、(5)计算而得。从上表可以看出,各区域及区域间的贡献率变化情况。从床位上看,粤西的贡献率最低;粤东在2009~2010的贡献率基本相同,2011年其贡献率下降到4.44%,2012~2013年基本持平;粤北的贡献率较为平稳;珠三角地区的床位泰尔指数的贡献率较为稳定,是4个区域中贡献率最高的区域;区域间的贡献率基本保持在40%左右。从医师上来看,粤东的贡献率在2009年高于粤西,但2010~2012年成为贡献率最低的区域;粤西的贡献率发展趋势较为平稳,2013年贡献率下降达0.31%;粤北的贡献率波动较大;是珠三角地区贡献率略有波动,从24.84%上升到54.75%;地区间的贡献率逐年下降。从护士中可见,区域间贡献率最大,3年均均在70%左右,表明广东省在护士配置不公平主要是受区域间差异的影响。而床位和医师两者中,珠三角地区的贡献率逐年上升,区域间贡献率呈下降趋势,表明床位和医师配置不公平受区域内和区域间双重因素的影响。

表4 广东省卫生资源配置总泰尔指数中各区域及区域间的贡献率(%)

项目	年份(年)	粤东	粤西	粤北	珠三角	地区间
床位	2009	7.64	0.50	7.01	33.96	50.88
	2010	7.71	1.05	8.87	46.23	36.14
	2011	4.44	0.22	8.57	49.72	37.05
	2012	3.56	0.04	7.18	48.74	40.49
	2013	3.89	0.10	6.81	46.82	42.38
医师	2009	4.04	1.22	3.42	24.84	66.47
	2010	0.32	1.35	10.49	44.15	43.69
	2011	0.66	1.19	10.19	48.28	39.67
	2012	0.50	1.16	7.32	62.70	28.32
	2013	1.06	0.31	5.59	54.76	38.27
护士	2009	5.53	0.50	1.74	23.78	68.45
	2010	7.85	0.36	3.33	18.91	69.54
	2011	7.51	0.20	3.52	17.02	71.75
	2012	3.87	0.53	4.74	23.08	67.78
	2013	4.80	0.22	1.57	20.93	72.48

3 讨 论

3.1 每千人拥有卫生资源有所增加,不同区域间差异较大,医护比例结构失衡 广东省人均拥有的卫生资源逐年增长,每千人床位数从2.60中增加到3.55,医师数从1.62上升到1.91,护士数从1.57增长到2.02。但从各个地区比较来看,卫生资源配置的差异较大,目前我国部分省市,如江苏省、重庆市、山东省、新疆等面临同样的难题^[8-12]。综合床位、医师和护士三者来看,珠三角地区的人均拥有的卫生资源数最多,粤东地区最少。对照全省的人均卫生资源拥有量来看,粤东、粤北和粤西地区均低于全省的人均卫生资源拥有量。由此看来,广东省应当进一步提高粤东、粤西和粤北地区的卫生资源水平,优化卫生资源配置,尤其是粤东地区。此外,从全省状况上看,医护

比例虽然逐年提高,但医护比例到2013年仅为1.00:1.06,医护比例结构失衡,远低于国家规定的大致标准1.00:2.00;从各个区域上看,仅有珠三角地区的医护比例超过1.00:1.00,医护问题较好,但其余3个区域均小于全省医护比,粤东地区的医护倒置问题尤其严重。

3.2 卫生资源配置的公平性不断提高,护士资源公平性仍需改善 广东省卫生资源的泰尔指数逐年下降,表示其公平性不断提高,床位的泰尔指数从0.0677下降到0.0390,医生的泰尔指数从0.0917降低到0.0305,护士的泰尔指数从0.1623下降到0.0759。但从整体数据上看,护士的卫生资源配置公平性较差。在赵东军等^[13]的研究中,安徽省注册护士的人口配置低于床位和执业(医师)的公平性。而在西安市与山西省,护士的卫生资源配置状况也不容乐观^[14-15]。因此,政府要关注注册护士队伍的发展状况,给护士更多的机会,尤其是提高护士的薪酬福利,从而提高医护比例,解决医护倒置问题。

3.3 地区差异影响卫生资源的公平性,经济发达地区公平性较差 从泰尔指数的贡献率来看,广东省卫生资源公平性受区域间和区域内部双重因素影响,受区域间差异影响更大,这可能是源于不同区域间的经济水平不同。尽管从数据中可以看出,区域间的贡献率逐年下降,表明广东省的相关措施在一定程度上缓解了不同区域的卫生资源配置不公平的情况,但距离区域公平还有一定距离。此外,从数据中可以发现,珠三角地区的卫生资源公平性在4个区域中最差,这与朱保群等^[16]的研究相同,经济条件最好区域的卫生资源公平性要比不发达区域差。这可能是因为,在追求发展的时候,往往只聚焦在地区内最发达的省份和城市,而忽略了其他地区,甚至牺牲边缘地区的利益^[17]。在提高人均卫生资源拥有量的同时,要重视区域间差距,缩小粤东、粤西、粤北和珠三角地区的卫生资源配置差距,降低区域间泰尔指数,使广东省的卫生资源更加公平。

参考文献

[1] 郭露华,黄子杰.城乡卫生人力资源配置公平性及其政策探讨[J].卫生经济研究,2007,24(8):22-24.

[2] 魏东海,黄欣.2002-2011年广东省卫生资源配置的区域性差异分析[J].中国卫生经济,2013,32(7):40-43.

[3] 王晓曼,朱海珊.广东省卫生人力资源现状及配置公平性分析[J].中国卫生事业管理,2015,32(1):38-40,50.

[4] 张楠,孙晓杰,李成,等.基于泰尔指数的我国卫生资源配置公平性分析[J].中国卫生事业管理,2014,31(2):88-91.

[5] 刘锦林,吴静娴,井朋朋,等.基于资源异质性假设的卫生人力资源配置公平性研究[J].中国卫生统计,2015,32(1):140-143.

[6] 王燕,向东梅,颜涛,等.泰尔指数在新疆卫生资源配置公平性研究中的应用[J].卫生经济研究,2010,27(2):30-33.

[7] 张彦琦,唐贵立,王文昌,等.基尼系数和泰尔指数在卫生资源配置公平性研究中的应用[J].中国卫生统计,2008,25(3):243-246.

[8] 赵宝,乔学斌,陆慧,等.江苏苏北地区乡镇卫生人力资源现状与配置公平性分析[J].中国公共卫生,2015,31(9):

1184-1187.

[9] 邹钦培,钟晓妮,邓晶,等. 1997~2012 年重庆市卫生人力资源配置的公平性分析[J]. 重庆医学,2014,43(9):1104-1106,1109.

[10] 刘少敏,刘德鑫. 山东省卫生资源配置的公平性研究[J]. 卫生经济研究,2013,30(6):41-42.

[11] 李斌,张向阳,何桂香,等. 新疆昌吉州 2006-2010 年乡镇卫生资源公平性分析[J]. 中国公共卫生,2014,30(6):809-811.

[12] 马国芳,潘雯,安尼瓦尔·阿木提,等. 2001 年~2010 年新疆 13 个地州市卫生资源配置公平性分析[J]. 医学与哲学,2013,34(13):68-71.

[13] 赵东军,王德斌,许晓娟,等. 安徽省某市卫生人力资源配
• 卫生管理 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.042

置公平性分析[J]. 安徽医学,2013,34(6):845-847.

[14] 沈迟,陶星星,董琬月,等. 利用集中指数评价西安市卫生资源配置公平性[J]. 中国卫生政策研究,2015,8(1):69-73.

[15] 张云霞,李梅,刘中雨,等. 山西省卫生资源配置公平性研究—基于洛伦兹曲线与基尼系数方法[J]. 卫生经济研究,2011(9):33-35.

[16] 朱保群,匡莉,洗明甫. 广西卫生资源配置公平性分析[J]. 中国卫生政策研究,2013,6(6):58-61.

[17] 黄文佳. 我国卫生资源地区分布公平性研究—基于两种指标的综合运用[D]. 上海:复旦大学,2011.

(收稿日期:2016-04-17 修回日期:2016-05-30)

国外分级诊疗制度的实践经验对我国的启示*

祝捷¹,傅译莹¹,邓世雄^{2△}

(1. 重庆医科大学公共卫生与管理学院/医学与社会发展研究中心/健康领域社会风险预警协
同创新中心 400016;2. 重庆医科大学 400016)

[中图分类号] R19 [文献标识码] B [文章编号] 1671-8348(2016)32-4590-03

为了给城乡居民提供更加方便、优质的医疗服务,实现方便群众看病就医的目标,《国务院办公厅关于推进分级诊疗制度建设的指导意见》(国办发[2015]70 号)明确指出,到 2020 年的目标是应逐步形成基层首诊、双向转诊、急慢分治、上下联动的分级诊疗模式。分级诊疗制度是优化医疗资源和服务效率的一种分工合作的状态^[1],通过合理配置医疗资源,发挥医疗服务的最佳效能,建立起以患者为中心的连续性、整合式医疗服务,和以社区为基础的医疗卫生服务体系,保证患者的医疗服务质量^[2]。致力于有效地将患者分流到适宜的医疗机构给予恰当治疗,既不延误病情,又不浪费医疗资源和医保资金^[3]。从而建立更加理想的医疗服务和消费环境,有效解决供需矛盾的医疗卫生服务机制的设计问题,构筑可持续、公平和有效的卫生保健系统,促进我国医疗卫生体制改革^[4]。

1 国外分级诊疗的成功经验

我国的社区首诊、双向转诊的医疗服务现正处于一个快速发展的阶段,但尚未形成一套科学完善的运行体制,分级诊疗制度的运行依然存在障碍。早在 20 世纪 90 年代中期,英、美等发达国家就已经开始进行医疗资源纵向整合的实践,通过大量研究证明可以提供连续有效的医疗服务,并形成社区首诊、双向转诊、分级医疗等机制,目前已被世界各国广泛采用,对于我国分级诊疗制度进一步的完善也具有较大的借鉴意义。

1.1 英国的国家卫生服务体系

1.1.1 政府主导的三级医疗保障网络 在实践分级诊疗方面英国是最早、最严格的西方国家之一,于 1948 年颁布《国家卫生服务法》正式实施国家卫生服务制度(national health serv-

ice,NHS),为公民提供社会福利性质的公费医疗保障,是典型的全民医疗制度。NHS 体系大致分为三级:初级卫生保健是社区全科诊所,二级医疗服务是综合性全科医院,三级医疗服务是以急救和重大疑难疾病为主要业务的教学医院^[5]。医疗服务信息化建设,将这些医院以及个人健康档案与医院之间联网,确保时顺畅的分工协作和双向转诊。其中,社区全科诊所遍布每个社区以方便居民就诊,确保满足日常疾病的预防、诊治和保健等多种健康需求。政府卫生部门从诊所全科医师处为大众购买初级保健服务,通过初级保健托管机构(primary care trusts,PCTs),以合同形式管理全科医师的服务,并规定包括人员配备在内的全科诊所最低标准^[6]。

1.1.2 严格的“守门人”制度 NHS 体系严格的“守门人”制度要求英国公民或者持 6 个月以上签证的外国公民都必须与全科医师注册签约。为了保证“守门人”作用,每一位全科医师都必须经过规范、严格的培训考核才能进入社区全科诊所为居民提供医疗卫生服务。政府每年拿出固定医疗预算全额拨款,按全科医生服务的人口数量计算报酬定额支付丰厚的薪水。NHS 中有一项明确的失业规则,全科医师承担医疗质量问题和费用“守门人”的责任,并与医院共同努力控制医疗费用。医院征得全科医师同意的治疗方案才能得到卫生局的费用报销,而与医院的专科医师认真讨价还价以节省医疗经费的全科医师才会得到卫生局的继续聘用^[7],以此稳定优秀的“守门人”队伍。

1.2 美国的管理式医疗保健体系

1.2.1 多种医疗保险方式的保障 美国主要通过各种形式的

* 基金项目:重庆市科委决策咨询与管理创新项目(ctsc2014jccxBI0002)。 作者简介:祝捷(1992—),在读硕士,主要从事卫生事业管理研究。 △ 通讯作者,E-mail:dengshixiong1963@163.com。

医疗保险来解决医疗保障服务,即管理式的医疗保健体系,由医疗机构和保险公司双方共同组织,以社会保险与商业保险相结合的方式在一定程度上缓解个人和国家的卫生服务压力^[8]。保险公司通常还会将医院和医生分为三类推荐给被保险人,其中核心医疗资源的医院起付费用是 1 000 美金,推荐医疗资源的医院是 2 000 美金,非推荐医疗资源的医院是 3 000 美金;住院和门诊的费用自付比例分别是 10%、20%和 30%。如果患者未经家庭医院转诊,即使这些医院属于“核心医疗资源”,患者也必须全额自费^[9],结合差异化医保制度引导患者分流。

1.2.2 明确的疾病分类标准 美国能够规范转诊的最有效手段是“疾病诊断治疗分类标准(diagnostic-related groups, DRGs)”,它为各种健康保荐制度中的转诊划出了操作性较强的具体界线,并规定各种疾病住院指征和住院时间,作为病案管理和医药费用报销的重要依据。当诊疗时患者达到标准规定的转诊阶段,则必须由家庭医生处转往社区卫生服务机构,或者回家继续接受社区卫生服务。如果不按规定转诊,患者就必须承担额外时间的住院费用^[10],严格的转诊规则建立在明确的疾病分类标准的基础上有效约束就诊疗行为。

2 我国构建分级诊疗制度存在的主要问题

2.1 互动机制缺失 据国家卫生计生委的统计,截止 2014 年,全国共有 25 860 家医院,总诊疗人次 29.7 亿。其中,只占全国医院总数 7.56%的三级医院,2014 年的医疗服务量为 14 亿人次之高,占全国所有医院医疗服务总量的 47.1%;而位于最底层的一级和未定级医院有 17 056 家(占比 65.96%),却仅仅提供了 3.2 亿人次的诊疗量(占比 10.78%)^[11]。医疗资源的分布情况和医疗资源的利用结果之间的巨大差距,可见我国的分级诊疗并没有顺利展开,其中一个重要原因在于各级医疗服务机构之间没有进行良性互动。基层医疗机构与大医院缺少转诊过程的协作,各自追逐自身利益,信息联网缺失导致诊疗信息无法共享,同时,缺乏完善统一的疾病诊断标准、转诊途径和程序以及对转诊的监督管理,因此无法约束医务人员、患者和医疗保险方的行为,给转诊就医带来诸多不便,致使各级医院之间的互动举步维艰。

2.2 基层全科医师匮乏 到 2013 年底,我国的全科医生数量是 11 万人,而理论上的合理配置数量应该是 30 万人,基层医疗机构的全科医师的缺口非常严重。我国的卫生资源长期以来呈“倒三角”状态,其中 80.0%集中在城市,20.0%在农村,基层医疗机构的人才流失严重,与大医院之间巨大的待遇差距导致全科医生团队的不稳定,医务人员缺乏及其医疗水平的参差不齐,无法承担起“守门人”职责。丁香园一份调查数据显示:对基层医疗机构的医疗水平表示不信任的受访者高达 68.3%,并且有 61.2%的患者在患病之后不会选择在基层就诊^[12]。可见基层医疗卫生资源,特别是优秀医务人员的匮乏极大地阻碍了以基层首诊、双向转诊为重点的分级诊疗制度的推进。

2.3 配套制度引导不足 我国的各级医院报销比例差距不大,以重庆市为例,2015 年居民医保门诊报销比例是:村卫生室及村中心卫生室就诊报销 60%,镇卫生院就诊报销 40%,二级医院就诊报销比例 30%,三级医院就诊报销 20%;住院报销比例是:镇卫生院报销 60%,二级医院报销 40%,三级医院报销 30%。不同机构之间医保报销差距不大导致医保的引导作

用不明显^[7]。另一方面,受医保药目录的限制,某些慢性病药物在社区医院不能报销。吕莹提到,近年来基层医疗机构的药品目录尽管在不断增加,但是仍然有很多慢病和常见病经大医院看完之后,却在社区医院找不到这种药物,患者大都因此而重返上级医院取药,阻碍下转诊疗^[13]。

3 借鉴国外经验构建有中国特色的分级诊疗制度

3.1 互联网+打破“信息孤岛” 公共卫生服务信息化联网将三级医疗服务网络联结起来,才使得英国的 NHS 体系得以顺畅地开展和接受监督。据此,我国搭建分级诊疗的体系时,应着力建立居民电子健康档案,推进各医疗机构间医疗信息联网,使各级医生在接受转诊患者时能对患者的基本情况和诊疗信息有更清晰完整的把握。同时,受美国的“疾病诊断治疗分类标准”的启发,健全符合国情的详细的各类疾病及其不同程度的转诊标准,在此基础上着力开发远程医疗服务,探索互联网+智慧医疗,鼓励三级医院对基层医疗卫生机构进行远程培训,甚至远程连线会诊,以此优化医疗资源配置。

3.2 稳定全科医生队伍,改善基层服务能力 英国的全科医生量多质优才具有足够的能力担任“守门人”,可见基层医疗服务机构优秀的服务能力是分级诊疗制度最重要的基石,在目前我国医疗设施逐渐发展得较为完备的情况下,增强基层服务能力的关键在于提高医务人员的医疗水平以及增强基层全科医生队伍的稳定性。2014 年第十二届全国人民代表大会《政府工作报告》中提出健全分级诊疗体系,培养优秀的全科医生团队,鼓励医师进行多点执业,让人们能在最近的距离享受最优质的医疗服务。对在医学院校学习全科医学的学生定向培养,建设一支年轻的、专业的全科医疗团队^[14]。引导各级医院已执业的医务人员支援基层或者多点执业等,例如鼓励符合条件的医师开办个体诊所、鼓励社会办医,以不同的形式对基层展开稳定的、长期的支援工作,同时确保医务人员的收入,特别是在基层医疗机构的待遇,为基层留下优秀的医生队伍,促进优质医疗资源共享。

3.3 医保和药物制度引导患者分流 在我国目前就诊自由选择的情况下,可以借鉴美国的成功经验充分发挥医疗保障制度在双向转诊中的引导作用。(1)在执行药品零差率前提下,将基层医疗机构为特殊病患者提供的基本药物目录外的医保药品纳入医保报销,同时提高医保对基层就诊的报销比例,拉开各级医院之间报销比例的差距。(2)缩小县域外就诊报销比例,提高县域内报销比例,对越级就诊的患者减少报销比例或者不予报销,对下转患者不重复收取住院门槛费^[15]。(3)适当尝试在基层增加慢病种类和非基本药物,让这部分患者留在基层。同时增加大医院基本药物的使用,与基层用药对接,上下贯通使患者体验到基层就诊取药的方便之处,引导患者就医习惯的改变。

3.4 建立完善的医联体,推进各级医院间互动 从英国的国家医疗服务体系可以看到,在纵向整合医疗服务资源成功的实践中,各级医疗机构之间有效的互动对资源的整合以及医疗服务的效果产生着重要影响。我国在搭建分级诊疗体系的网络时,可以据此通过打造医联体以建立医疗服务机构之间的利益关系,从物质利益方面刺激上级医院对下级医院进行指导和医院间的双向转诊。经济利益一体化的医联体将医疗资源共享、技术合作打开、诊疗信息互通,使上级医院与基层医疗卫生机构紧密联系,弥补我国各级医疗机构之间互动机制缺失的

问题。

我国在高速发展的状况下,人们对医疗卫生服务的需求越来越大,医疗资源分布不均造成的矛盾亟待解决,探寻更加有效的改革路径才是医药卫生事业发展的当务之急。有学者认为从管理需方向管理供方过渡,只有让医院处理需要住院和急诊的患者,诊所负责普通患者就诊,才能将分级诊疗从口号落到实处。所以,社区首诊和双向转诊关键基于医疗资源的下沉和医疗信息的共享,对此,目前逐步开展起来的对医院集团模式以及利用互联网和大数据发展互联网+智慧医疗的路径探索值得进一步关注和研究,结合国外的实践经验构建出适合我国医疗卫生服务现状的分级诊疗体系。

参考文献

- [1] 王林浩. 浙江省分级诊疗问题与对策研究[D]. 浙江:浙江大学医学院,2015.
- [2] 王虎峰,元瑾. 对建立分级诊疗制度相关问题的探讨[J]. 中国医疗管理科学,2015,5(1):11-15.
- [3] 付强. 促进分级诊疗模式建立的策略选择[J]. 中国卫生经济,2015,34(2):28-31.
- [4] 张雪,杨柠溪. 英美分级诊疗实践及对我国的启示[J]. 医学与哲学,2015,36(7A):78-81.
- [5] Wilkin D. Primary care budget holding in the United Kingdom National Health Service: learning from a decade of health service reform[J]. Med J Aust,2002,176(11):

539-542.

- [6] 何思长,赵大仁,张瑞华,等. 我国分级诊疗的实施现状和思考[J]. 现代医院管理,2015,13(2):20-22.
- [7] 邢春利,彭明强. 我国实施分级诊疗制度的现状及其思考[J]. 中国医疗管理科学,2015,5(2):9-13.
- [8] 朱有为,柏涌海. 国外双向转诊制度的启示[J]. 中州学刊,2014,(11):90-95.
- [9] 孙士东. 浅析目前分级诊疗体系的现状[J]. 中国保健营养,2014,24(5):2750-2751.
- [10] 王凌峰,李兆友. 基于冰山角分析法的城市社区卫生服务双向转诊问题分析[J]. 中国全科医疗,2013,16(1A):14-17.
- [11] 魏登军,黎夏. 国外分级诊疗体系及其对我国的启示[J]. 中国初级卫生保健,2016,30(2):8-10.
- [12] 郑大喜. 公立医院与基层医疗机构分工协作的难点及其突破[J]. 现代医院管理,2011,1(40):21-24.
- [13] 梁勇,张柠. 国外医疗服务体系对完善我国分级诊疗体系的启示与借鉴[J]. 中国医院,2015,19(8):50-52.
- [14] 李显文. 对我国分级诊疗模式相关问题的思考[J]. 卫生经济研究,2015,32(3):18-20.
- [15] 唐永岗. 医院与社区卫生服务机构双向转诊的现状与模式进展[J]. 中国医院,2014,18(7):44-45.

(收稿日期:2016-04-18 修回日期:2016-06-01)

(上接第 4578 页)

- [11] 温必成,李海江,邹豪杰,等. 撑开式复位外固定架微创治疗跟骨骨折的临床应用[J]. 中国矫形外科杂志,2012,20(6):574-576.
- [12] Kumar VS,Marimuthu K,Subramani S,et al. Prospective randomized trial comparing open reduction and internal fixation with minimally invasive reduction and percutaneous fixation in managing displaced intra-articular calcaneal fractures[J]. Int Orthop,2014,38(12):2505-2512.
- [13] Hammond AW, Crist BD. Percutaneous treatment of high-risk patients with intra-articular calcaneus fractures: A case series[J]. Int J Care Injured,2013,44(11):1483-1485.
- [14] Arastu M1, Sheehan B, buckley R. minimally invasive reduction and fixation of displaced calcaneal fractures: surgical technique and radiographic analysis[J]. Int Orthop, 2014,38(3):539-545.
- [15] Tomesen T, Biert J, Frölke JP. Treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures with closed reduction and percutaneous screw fixation[J]. J Bone Joint Surg Am, 2011,93(10):920-928.
- [16] Management of calcaneal fractures: What have we learnt

over the years? [J]. Injury,2012,43(10):1640-1650.

- [17] Wu ZP, Su YL, Chen W, et al. Functional outcome of displaced intra-articular calcaneal fractures: A comparison between open reduction/internal fixation and a minimally invasive approach featured an anatomical plate and compression bolts[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 73(3):743-751.
- [18] Zhang JW, Xiao BP, Wu ZJ. Surgical treatment of calcaneal fractures with bioabsorbable screws[J]. Int Orthop, 2011,35(4):529-533.
- [19] Schepers T, De Vries MR, Van Lieshout EM. The timing of ankle fracture surgery and the effect on infectious complications: A case series and systematic review of the literature[J]. Int Orthop, 2013,37(3):489-494.
- [20] Battaglia A, Catania P, Gumina S, et al. Early minimally invasive percutaneous fixation of displaced Intra-Articular calcaneal fractures with a percutaneous angle stable device[J]. J Foot Ankle Surg, 2015,54(1):51-56.
- [21] Sagray BA, Stapleton JJ, Zgonis T. Diabetic calcaneal fractures[J]. Clin Podiatr Med Surg, 2013,30(1):111.

(收稿日期:2016-05-13 修回日期:2016-08-06)

欢迎投稿

欢迎订阅

• 临床护理 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.043

胃癌患者症状群及其生活质量的相关性研究^{*}

张 华, 顾 凡, 董银凤, 张磊荣, 黄海宁
(南京中医药大学护理学院, 南京 210023)

[中图分类号] R473.73 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2016)32-4593-04

癌症患者因疾病及治疗常引起多种症状同时存在。研究表明,症状以群集的形式存在对患者的影响具有协同效应,会更大程度地降低患者的功能状态及生活质量。Dodd 等于 2001 年首次提出了症状群的概念,其后 Kim 等于 2005 年将症状群重新界定为 2 个或 2 个以上同时发生且相互关联较为稳定的症状组成,且一个症状群的存在独立于其他症状群^[1-2]。胃癌是全球最常见的消化道恶性肿瘤之一,在我国胃癌发病率居男性恶性肿瘤的第 2 位,女性恶性肿瘤的第 4 位,每年新发病例约 40 万例,占世界总发病例数的 42%,严重危害人民的身体健康^[3-4]。但目前国内研究胃癌患者症状群的文献较少,仅见于将胃癌患者症状群归入到整个癌症群体中进行的研究,关于探讨胃癌患者症状群及其与生活质量的相关性研究尚未见报道。本研究旨在描述胃癌患者的症状经历,探索多种症状是否存在群集现象及其与生活质量的相关关系,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用便利抽样的方法,选取 2014 年 8 月至 2015 年 8 月在江苏省部分三甲医院住院治疗的胃癌患者为调查对象。纳入标准为:确诊为原发性胃癌的住院患者;年龄大于 18 岁;正在接受抗癌或支持性治疗;知情同意者。排除标准为:有胃癌以外其他恶性肿瘤病史;意识障碍,或既往有精神病史;不具备独立完成量表评估的语言能力。185 例胃癌患者,男 127 例(68.8%),女 58 例(31.2%),年龄 24~83 岁,平均(56.52±13.86)岁,文化程度以高中及以上居多,共 98 例(52.9%);已婚 154 例(83.2%)居多;179 例(96.8%)患者与家人同住。医疗费用支付以医保为主,共 96 例(51.9%)。患者治疗方式:手术 61 例(33.0%),化疗 31 例(16.8%),放疗 6 例(3.2%),手术+放疗 3 例(1.6%),手术+化疗 7 例(3.8%),化疗+放疗 15 例(8.1%),手术+放疗+化疗 7 例(3.8%),均未进行手术、放疗及化疗者 55 例(29.7%)。

1.2 方法

1.2.1 研究工具

1.2.1.1 一般资料调查表 根据研究内容自行设计,包括患者职业、婚姻、文化程度、经济状况、医疗费用支付及疾病相关状况等。

1.2.1.2 安德森症状评估量表中文版(M. D. Anderson symptom inventory-Chinese, MDASI-C) MDASI 是美国德克萨斯州大学安德森癌症中心研制的多症状自评量表,已被翻译成包括中文版(MDASI-C)在内的多种语言版本^[5]。量表包括 2 部分,第 1 部分评估患者对 13 项癌症常见症状的严重程度。第 2 部分评估以上 13 项症状对癌症患者日常生活的干扰程度。各条目采用数字评分法,每项计 0~10 分,0 表示“无症状”,10

为“症状极其严重”。

1.2.1.3 生活质量问卷 本研究选用美国 Cella 等研制的癌症质量功能评价系统共性模块(functional assessment of cancer therapy-generic scale, FACT-G)^[6],共 4 个维度 27 个条目,包括身体状况(7 条)、社会家庭状况(7 条)、情绪状况(6 条)、功能状况(7 条),采用 0~4 五级评分法,其中正向计分的条目直接计 0~4 分,逆向条目反向计分,各维度得分相加得到量表的总得分,得分越高生活质量越好。

1.2.1.4 卡诺夫斯基功能状态量表(Karnofsky performance scale, KPS) 是最常用的评估患者功能状况的工具,目前已被广泛用于癌症患者的日常活动力、自我照顾能力及依赖医疗照顾程度的功能状态评估,采用 0~100 计分法,每 10 分为 1 个等级,100 为功能正常,0 为死亡,分数越高代表患者的功能状况越好^[7]。

1.2.2 研究方法 采用问卷调查法,由接受统一培训的调查员收集资料。调查员采用统一指导语向患者说明问卷填写要求,问卷填写完成后即收回。共发放问卷 200 份,回收有效问卷 185 份,有效回收率为 92.5%。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件录入数据与分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料采用率表示;症状群的提取采用主成分分析结合方差最大正交旋转法;症状群信度采用 Cronbach's α 系数评估;症状与症状之间的相关性以及症状群与生活质量及功能状态得分的相关性采用 Spearman 相关性分析法分析。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胃癌患者的症状经历

2.1.1 胃癌患者症状的发生频率及严重程度 胃癌患者症状发生频率和得分位居前 4 位的症状均依次为睡眠不安、苦恼、疼痛和疲乏。症状严重程度分值为 3.48~5.03 分,平均(4.20±2.52)分,见表 1。

表 1 胃癌患者安德森症状频率及强度($n=185$)

症状条目	发生例数(n)	发生率(%)	严重程度分值($\bar{x} \pm s$)
疼痛	180	97.3	4.80±2.59
疲乏	176	95.1	4.58±2.44
恶心	172	93.0	4.28±2.44
睡眠不安	183	98.4	5.03±2.45
苦恼	181	97.8	4.86±2.48

^{*} 基金项目:江苏省优势学科二期项目南京中医药大学护理学一级学科指令性课题;2014 年南京中医药大学校级大学生创新训练计划立项项目(2014-122)。 作者简介:张华(1976—),副教授,博士,主要从事肿瘤护理研究。

续表 1 胃癌患者安德森症状频率及强度 (n=185)			
症状条目	发生例数(n)	发生率(%)	严重程度分值($\bar{x}\pm s$)
气短	167	90.3	3.75±2.26
健忘	166	89.7	3.66±2.33
胃口差	174	94.1	4.46±2.40
嗜睡	166	89.7	3.84±2.49
口干	162	87.6	3.55±2.47
悲伤	172	93.0	4.58±2.69
呕吐	161	87.0	3.68±2.49
麻木	157	84.9	3.48±2.54

2.1.2 不同症状之间的相关性分析 Spearman 相关性分析显示各症状之间均呈正相关($P<0.01$)。相关系数按由高到低列于前五位的依次是疼痛与疲乏($r=0.759$)、疲乏与苦恼($r=0.731$)、苦恼与疼痛($r=0.729$)、恶心与呕吐($r=0.725$)、嗜睡和气短($r=0.710$)。

2.1.3 症状困扰度 胃癌患者症状以对工作的困扰度最大,其次为生活乐趣和情绪,对患者与他人的关系困扰最小,见表 2。

表 2 胃癌患者的症状困扰度 (n=185)		
项目	比例(%)	得分($\bar{x}\pm s$)
工作	94.05	4.68±2.70
生活乐趣	94.59	4.66±2.58
情绪	93.51	4.54±2.61
一般活动	96.22	4.52±2.43
走路	89.73	4.19±2.73
人际关系	91.35	4.11±2.44

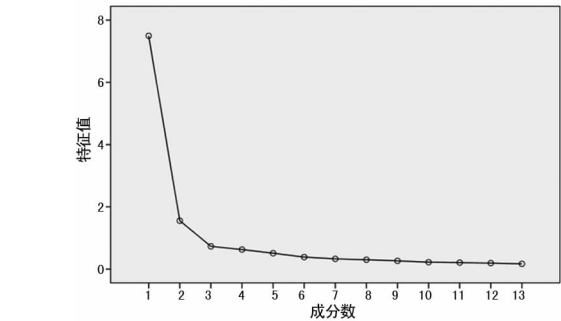


图 1 胃癌患者症状群因素分析碎石图

2.2 胃癌患者症状群因素分析

2.2.1 KMO 检验和 Bartlett 球形检验 本研究球形检验得出 $KMO=0.924$, Bartlett 值为 1 798.446, 自由度为 78, $P=$

0.000, 说明适合做因子分析。

2.2.2 主要类型选取 根据碎石图决定主要类型选取, 选特征值大于 1 的症状为保留类型症状, 本研究共提取出 2 个因子, 累积方差贡献率为 69.61%, 见图 1。

2.2.3 症状群主要类型个数与转轴后类型矩阵 经最大方差旋转后的因子载荷矩阵见表 3, 研究求得主要类型有 2 个, 其中恶心、呕吐、胃口差、口干、气短、健忘、嗜睡、麻木组成了因子 1, 命名胃肠道-病感症状群; 疼痛、睡眠不安、疲乏、苦恼、悲伤组成了因子 2, 命名为疼痛-情绪症状群。题项在其所属成分层面顺序按照成分载荷量的高低排列。

表 3 胃癌患者症状群探索性因子分析结果		
症状条目	因子 1	因子 2
嗜睡	0.838 ^a	0.305
口干	0.838 ^a	0.207
健忘	0.824 ^a	0.184
麻木	0.803 ^a	0.247
气短	0.738 ^a	0.265
呕吐	0.694 ^a	0.405
恶心	0.626 ^a	0.551
胃口差	0.577 ^a	0.408
苦恼	0.243	0.865 ^a
疲乏	0.243	0.840 ^a
疼痛	0.222	0.832 ^a
睡眠不安	0.282	0.750 ^a
悲伤	0.423	0.707 ^a
贡献率(%)	57.653	11.955
Cronbach's α	0.926	0.904

^a: 症状对该成分贡献率大, 属于该成分。

2.3 患者生活质量及卡诺夫斯基功能评分 本研究中, 胃癌患者 FACT-G 的总分均值为 (57.2±10.68) 分, 各维度得分详见表 4。KPS 功能评分为 (63.57±15.43) 分。

表 4 胃癌患者生活质量评分 ($\bar{x}\pm s$)				
项目	身体状况	社会家庭状况	情绪状况	功能状况
各维度总分	15.8±4.12	15.18±3.84	13.58±3.68	12.65±3.57
各维度均分	2.26±0.86	2.33±0.82	2.26±0.92	1.81±0.79

2.4 患者症状群与生活质量及功能状态的相关性 以群内各症状严重程度得分之和作为症状群得分, 将各症状群得分与生活质量总分及各维度得分以及卡诺夫斯基功能评分作 Spearman 相关性分析, 见表 5。

表 5 胃癌患者症状群与生活质量及 KPS 的相关性						
症状群	生活质量 FACT-G					卡夫斯基功能状态 KPS
	身体状况	社会家庭状况	情绪状况	功能状况	总分	
胃肠道-病感症状群	-0.531 ^b	0.021	-0.236 ^b	-0.167 ^a	-0.298 ^b	-0.436 ^b
疼痛-情绪症状群	-0.617 ^b	0.134	-0.380 ^b	-0.223 ^b	-0.368 ^b	-0.358 ^b

^a: $P<0.05$, ^b: $P<0.01$ 。

3 讨 论

3.1 胃癌患者的症状负担及其相关性分析 胃癌患者住院期间 13 个症状均有不同程度的发生,且发生频率均高于 80%,提示症状的发生率较高,种类复杂。其中以睡眠不安的发生频率及严重程度为最高,其次为苦恼、疼痛和疲乏,此与 Lin 等^[8]和 Wang 等^[9]的研究结果略有差异,他们的研究显示,疲乏为最严重症状,其次是食欲缺乏或疼痛,列于第 3 的是睡眠不安。分析原因可能是本研究中有近 1/3 的患者尚未接受手术治疗、化疗和放疗,患者对疾病及后期的治疗和预后充满不确定感,而疾病的不确定感会困扰癌症患者的心理及睡眠,并表现出情绪方面的多种不适症状^[10]。本研究进一步分析发现,胃癌患者各种症状间都存在相关性,此与张婕等^[11]、霍丹等^[12]的研究结果相似,提示胃癌患者住院期间症状常同时存在,彼此相互作用,形成种类不同的症状群共同作用于患者,应重视对胃癌患者的症状评估与管理。

3.2 胃癌患者症状群分析 本组胃癌患者存在 2 种不同类型症状群,在症状群数目的确定上与 Cleeland 等^[6]、Cheung 等^[13]、Lin 等^[8]研究结果一致。但与 Phligbua 等^[14]的研究结果不同,其研究显示乳腺癌患者在辅助化疗前、第 2 疗程化疗前、化疗后 1 个月,分别存在 6 种、5 种、5 种不同种类症状群。而 Wang 等^[15]的研究却发现肺癌患者化疗期间则有 3 种症状群。以上研究表明不同疾病不同治疗方法存在不同种类症状群,研究结果的不同很可能与受到治疗、量表、疾病类型及疾病阶段、样本量等的影响有关。本研究转轴后成分矩阵提示两种症状群中各种症状之间共同性均大于 0.90,说明各症状群内症状之间有较高内部一致性。本研究将疼痛、睡眠不安、疲乏、苦恼、悲伤等症状归入同一症状群。既往研究发现疼痛是睡眠不安和疲乏的影响因素,疼痛既可以通过睡眠不安引起疲劳,也可以直接引起疲劳,疼痛程度的增加将会分别导致疲劳和睡眠紊乱的增加^[16]。另有研究提示疼痛不仅与疲乏相关,还与抑郁和焦虑密切相关^[17],其潜在病理生理学机制可能和促炎症反应细胞因子的异常分泌有关^[18]。本研究中恶心、呕吐、胃口差、口干、气短、健忘、嗜睡、麻木等症归入胃肠道-病感症状群,有研究表明此类症状由疾病本身或治疗等因素造成,放疗、化疗不仅导致恶心、呕吐等症,还会引起患者感觉异常、反射减弱、末梢神经炎等,引发患者瞌睡、健忘与麻木等病感行为症状,这些症状与胃肠道症状相互影响、交互作用,导致患者身体功能下降^[19]。

3.3 胃癌患者生活质量及功能状态分析 本研究中胃癌患者生活质量总分均值为(57.2±10.68)分。目前国内尚未见 FACT-O 的常模,本研究参照相关文献^[20],以各维度均分值来评定生活质量的水平,>3 分为生活质量高,1~3 分为生活质量中等,<1 分为生活质量低。本组胃癌患者各维度生活质量处于中等水平,表明患者生活质量良好,但仍有较大的提升空间。研究证明社会及家属支持性的照顾对患者的生活质量有着重要的影响^[21],本组胃癌患者生活质量各个维度中以社会/家庭状况得分最高,进一步分析发现 96.8%患者与家人同住,能及时得到家人的照顾和支持,且半数以上患者的医疗费用支付以医保为主,提示患者总体生活质量水平较好可能与良好的社会和家庭支持相关。但本组胃癌患者生理状况、功能状况维度得分较低,提示患者这些方面有明显的功能减退,需要加强关注,此与段晓磊^[22]、陈少蕾等^[20]的研究结果一致。KPS 功能状态是本研究中用于评价症状与患者病情结果相关性影响的另一指标。研究证明患者功能状态的高低对临床治疗和

护理干预具有重要的意义,可作为判断患者病情发展的主要指标之一。本研究中胃癌患者 KPS 功能评分平均为(63.57±15.43)分,与相关同类研究中癌症患者相比^[7,23],本组患者现阶段功能状态处于较低水平。

3.4 胃癌患者症状群对生活质量及机体功能状态的影响 本研究相关性分析显示各症状群与患者生活质量呈显著负相关,症状群得分越高,生活质量总分越低,表明症状群影响患者的生活质量,这与国内外的研究一致^[1,7,20,24],各维度症状群的临床意义和价值体现在群内症状通过相互作用对患者病情结局产生影响,若症状无法缓解,将对患者的预后产生一系列负面影响,甚至会延迟或终止治疗^[15]。本研究进一步分析患者各症状群得分与生活质量各维度得分的相关性,结果提示各症状群与患者情感状况、身体状况、功能状况三个维度的生活质量得分均呈负相关,其中与身体状况维度的相关系数最高,其次为情感状况和功能状况,表明患者的症状群得分越高,患者身体状况和情绪状态越差、并影响到机体功能状况,因而生活质量越低。同样,本研究中各症状群得分与患者机体功能状态评分也呈显著负相关,患者的症状群得分越高,其功能状态水平越低,患者的社会活动能力、自我管理能力和问题解决能力等水平越低,此与多项研究结果一致^[1,5,20,24],如 Cheng 等^[5]和 Laird 等^[25]等在各自的研究中证实疼痛-乏力-情绪紊乱症状群可直接导致癌症患者自我照顾能力等机体功能状态的下降。

3.5 研究的局限性 本研究发现胃肠道-病感症状群、疼痛-情绪症状群是影响胃癌患者生活质量及功能状态的重要因素,提示医护人员应从症状群角度,全面评估患者的症状经历,在疾病进展和治疗过程中及时干预。但本研究仅对江苏省部分三级甲等医院的住院胃癌患者进行了横断面调查研究,在样本的代表性上有一定的局限,另外也仅仅分析了某时间点胃癌患者的症状分布特征和症状群状况,缺乏动态性,因此本研究所发现的胃癌患者症状群及其与生活质量的关系仍需要在较大样本中开展纵向研究,探索症状群的演变形态,便于预测症状群变化并及时介入干预措施。

参考文献

[1] Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM. Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer [J]. Oncol Nurs Forum, 2001, 28(3): 465-470.
[2] Kim HJ, McGuire DB, Tulman L, et al. Symptom clusters: concept analysis and clinical implications for cancer nursing [J]. Cancer Nurs, 2005, 28(4): 270-282.
[3] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
[4] 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及病死率研究进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(4): 408-415.
[5] Chen E, Nguyen J, Cramarossa G, et al. Symptom clusters in patients with lung cancer: a literature review [J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2011, 11(4): 433-439.
[6] Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the M. D. Anderson Symptom Inventory [J]. Cancer, 2000, 89(7): 1634-1646.
[7] 曹文婷. TACE 肝癌患者症状、症状群及生活质量的纵向研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2012.
[8] Lin CC, Chang AP, Cleeland CS, et al. Taiwanese version of the M. D. Anderson symptom inventory: Symptom as-

essment in cancer patients[J]. J Pain Symptom Manage, 2007,33(2):180-188.

[9] Wang XS,Wang Y,Guo H,et al. Chinese version of the M. D. Anderson Symptom Inventory:validation and application of symptom measurement in cancer patients[J]. Cancer,2004,101(8):1890-1901.

[10] 王军霞,王维利,潘庆,等. 国内外癌症患者心理困扰影响因素研究进展[J]. 护理学杂志,2013,28(3):95-97.

[11] 张婕,周洁,王琳. 肺癌患者同步放化疗期间症状群的发生及分布特征[J]. 中国老年学杂志,2013,33(14):3330-3332.

[12] 霍丹,刘勇. 晚期癌症患者症状群的调查分析[J]. 实用医学杂志,2011,27(22):4153-4155.

[13] Cheung WY,Le LW,Zimmermann C. Symptom clusters in patients with advanced cancers[J]. Support Care Cancer,2009,17(9):1223-1230.

[14] Phligbua W,Pongthavornkamol K,Knobf TM,et al. Symptom clusters and quality of Life in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy[J]. Pacific Rim Int J Nurs Res,2013,17(3):249-267.

[15] Wang DD,Fu JF. Symptom clusters and quality of Life in China patients with lung cancer undergoing chemotherapy [J]. Afr Health Sci,2014,14(1):49-55.

[16] Beck SL,Dudley WN,Barsevick AP,et al. And fatigue in patients with cancer:using a mediation model to test a symptom cluster[J]. Oncol Nurs Forum,2005,32(3):542.

[17] So WK,Marsh G,Ling WM,et al. The symptom cluster of fatigue,pain,anxiety,and depression and the effect on

• 临床护理 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.044

the quality of life of women receiving treatment for breast cancer;a multicenter study[J]. Oncol Nurs Forum,2009,36(4):405.

[18] Kayacan O,Karnak D,Beder S,et al. Impact of TNF-alpha and IL-6 levels on development of cachexia in newly diagnosed NSCLC patients[J]. Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials,2006,29(4):328-335.

[19] Dennis K,Zhang L,Lutz S,et al. International patterns of practice in the management of radiation therapy-induced nausea and vomiting[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2012,84(1):49-60.

[20] 陈少蕾,高伟,焦建芬,等. 卵巢癌患者的症状群与其生活质量的相关性[J]. 解放军护理杂志,2014,31(3):13-16.

[21] 陈姗,林细吟,刘可. 妇科恶性肿瘤患者支持性照顾需求的研究[J]. 中华护理杂志,2011,46(1):51-53.

[22] 段晓磊. 胃肠癌化疗患者应对方式在症状负担与生活质量间的中介效应研究[D]. 上海:第二军医大学,2013.

[23] 林双兰. 肺癌常见症状群及与患者生存质量、功能状态的相关性研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2013.

[24] Dong ST,Costa DS,Butow PN,et al. Symptom clusters in advanced cancer patients:an empirical comparison of statistical methods and the impact on quality of life[J]. J Pain Symptom Manage,2016,51(1):88-98.

[25] Laird BJ,Scott AC,Colvin LA,et al. Pain,depression,and fatigue as a symptom cluster in advanced cancer[J]. J Pain Symptom Manage,2011,42(1):1-11.

(收稿日期:2016-04-20 修回日期:2016-06-03)

心理行为干预对溃疡性结肠炎焦虑抑郁患者的影响分析*

陶思玉,金 婧

(重庆两江新区第一人民医院消化内科 401121)

[中图分类号] R473.5 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2016)32-4596-04

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)是一种原因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病。临床症状常以腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重等为其主要表现。因其具有病程漫长、不容易治愈并且容易反复发作等特点,长此以往对患者的身心造成极大的影响。甚至给患者带来焦虑和抑郁情绪,增加患者的心理压力和精神负担,进而加重病情^[1-2]。作者研究发现通过心理行为干预可以改善患者临床症状、提高患者遵医行为和缓解焦虑、抑郁情绪,从而提高患者生活质量给患者带来良性情绪发展,并且治疗效果明显有效。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入的患者均来源于本院消化科 2013 年 1

月至 2015 年 1 月住院患者,入组标准:符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年广州)》的诊断标准;有 UC 的典型症状并经电子结肠镜检查 and 病理检查确诊,有反复发作的病史,无精神障碍的患者。患者知晓干预过程并同意参与和签署知情同意书。排除标准:(1)有严重并发症者,(2)电子结肠镜检查 and 病理检查有癌变的,(3)文盲人群。本次 UC 患者共计 86 例,男 55 例,女 31 例,年龄 20~51 岁,平均年龄(39.25±12.15)岁。采用随机奇偶数编号形式将 86 例患者分为干预组和对照组,每组 43 例患者,对比两组患者的一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.2 干预方法 对照组在常规药物治疗下进行常规护理。干

* 基金项目:重庆市卫计委科研项目(20143091)。 作者简介:陶思玉(1975—),副主任护师,本科,主要从事消化内科临床护理和临床护理管理工作,长期从事消化科慢性病和重危患者心理状态方面的研究。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别(n)		年龄(±s,岁)	受教育程度(n)				家庭月收入(元)			
		男	女		文盲	初中以下	高中	大专及以上	<2 000	2 000~4 000	4 000~6 000	>6 000
干预组	43	26	17	39.25±12.15	0	21	12	10	1	12	22	8
对照组	43	29	14	40.15±11.35	1	19	15	8	2	17	19	5
χ ² /t		0.454		0.355			1.656				2.107	
P		0.500		0.724			0.647				0.550	

预组在常规药物治疗和优质护理的基础上给予心理行为干预。(1)与患者深度交流沟通。选派专业技能和沟通能力强、态度热情、语言温和的高年资责任护士与患者进行沟通,认真耐心并共情的倾听患者内心的真实感受,逐渐与患者建立朋友式的良好关系并对其进行心理疏导和讲解疾病知识。根据患者存在焦虑抑郁的严重程度实施针对性的心理护理,鼓励患者树立战胜疾病的信心,指导患者以积极的心态面对疾病^[3],同时积极与患者家属沟通,鼓励家属给予更多的亲情关怀,使患者感知被关心、被重视,进而使患者消除不良情绪。(2)运用改良灌肠方法保留灌肠。因 UC 患者加用局部用药效果优于单纯用药^[4],故在操作灌肠时动作轻柔,为减少患者痛苦和并发症,采用 14 号柔软的乳胶尿管连接灌肠袋前端肛管为患者实施药物灌肠,根据患者病变部位确定尿管插入肠道的长度,灌肠中药速控制在 6~8 mL/min^[5-6],灌肠后嘱患者抬高肛门尽可能保留 4 h 以上^[7],必要时取膝胸卧位,并为患者做好肛周皮肤护理和保护隐私。(3)健康教育。主要包括服药、饮食指导方面的健康宣教。饮食上嘱患者以轻淡易消化、高热量及营养丰富的软食,避免辛辣刺激性粗纤维食物,少油腻,忌食奶制品^[8]。指导患者坚持遵医嘱全程服用药物,因患者需长期服用糖皮质激素或免疫抑制剂,有可能会出现恶心、呕吐、皮疹甚至粒细胞减少等不良反应,嘱患者选择餐后服药,并教会患者识别药物不良反应,不要因症状缓解或不良反应随意停药或换药。(4)运动。急性发作或严重时嘱患者卧床休息,缓解期指导患者选择简单方便、利于长期坚持的中低强度的有氧运动项目,如:步行、慢跑、上下楼梯、广播体操、太极拳、做家务等,通过长期运动以增强机体免疫力。(5)患者出院后利用网络交流工具,建立 QQ 群,用于医患、护患及患患之间的交流,由具有良好沟通、协调和表达能力及责任心强的 1 名主治医生及 2 名护士以上的护士组成。每周免费为患者提供 UC 疾病健康知识教育,包括用药指导、饮食指导、腹痛腹泻护理、生活护理、功能锻炼、按时复诊等内容,每 1 个月循环发送上述内容,必要时请病友讲解坚持治疗的方法和取得的效果。有 2 例患者因个人因素未加入 QQ 群则建立电话回访联系本,每个月定期对患者进行电话回访指导了解患者治疗效果^[9]。

1.3 评价指标和方法

1.3.1 评价指标

1.3.1.1 国际焦虑自评量表(SAS)、抑郁自评量表(SDS)^[10]

用于评估有焦虑、抑郁症状患者的主观感受,并衡量焦虑、抑郁状态的轻重程度及其在治疗中的变化依据。每个量表各 20 个条目,采用 4 级评分法,其标准为:“A”表示没有或很少时间;“B”表示小部分时间;“C”表示相当多时间;“D”表示绝大部分或全部时间。20 个题目中分别有 15 项、10 项,按上述 A~

D 顺序分值分别为 1、2、3、4 分。两个量表分别有 5 项、10 项注 * 号者,按 4、3、2、1 顺序反向计分。量表的主要统计指标为将 20 个项目的各个得分相加再乘以 1.25 以后取整数部分,得到标准分,根据标准分的高低分别判定患者的焦虑、抑郁程度及有无焦虑、抑郁症状。两个量表语言简洁,通俗易懂,可以反映出焦虑、抑郁心情、行为症状以及心理方面的症状。

1.3.1.2 遵医依从性量表^[11] 主要检查患者出院后在服药、饮食、运动等方面的依从性。通过文献查阅,作者在 Morisky 服药依从性量表基础上进行改进重新设计量表,增加 2 个条目后共 10 个条目:(1)是否有忘记服药经历?(2)是否有时不注意服药?(3)当自觉症状改善时,是否曾停药?(4)当服药自觉效果不佳时,是否曾停药?(5)是否按照医生要求每天服药的次数服药?(6)是否按照医生要求的量服药?(7)是否按照医生要求的时间服药?(8)是否按照医生的要求长期坚持服药?(9)是否严格按照饮食要求规范进食?(10)是否在缓解期时坚持运动锻炼? 每个问题 4 个选项(根本做不到、偶尔做到、基本做到、完全做到),分别赋予 1~4 分,总分 10~40 分,得分越高,表示患者遵医行为越好。

1.3.1.3 疗效评价标准^[12] 两组患者从腹痛、腹泻、黏液脓血便、排便次数、大便镜检、肠镜检查肠黏膜炎性反应等方面进行评价。完全缓解:治疗后腹痛、腹泻、黏液脓血便等临床症状完全消失,每日排便次数小于 2 次,肠镜检查肠道黏膜恢复正常,粪便检查无红、白细胞;有效:治疗后临床症状显著减轻,大便基本成形,排便次数为 2~4 次,肠镜检查肠道黏膜有轻度炎症反应,粪便镜检红、白细胞数低于 10 个;无效:患者治疗后临床症状未见好转,甚至加重,排便次数和性状无变化,肠镜检查肠黏膜溃疡炎症无好转。治疗有效率=(完全缓解+有效)/总例数×100%。

1.3.2 评价方法 项目护理小组成员在患者 6 个月复查前 1 周向患者电话联系,预约复查时间。对所有入组患者发放问卷调查表,如个别对问题理解不清楚者,由经过规范化培训的问卷调查员逐项解释再让其选择答案。问卷填写完毕,调查员当场检查问卷并收回。对比患者住院及复查时,焦虑、抑郁程度、服药、饮食、运动依从性和疗效评价。

1.4 统计学处理 数据采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 住院及复查时两组患者焦虑、抑郁量表测评结果的比较 研究两组患者住院时护理干预前焦虑抑郁量表测评结果比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),6 个月复查时干预组患者焦虑、抑郁量表测评结果明显好于对照组,差异有统计学意义(*P*<

0.05),见表 2。

表 2 两组患者护理干预前、后 SAS、SDS 评分比较(±s,分)

组别	n	护理干预前		护理干预后	
		SAS 评分	SDS 评分	SAS 评分	SDS 评分
干预组	43	55±5	53±9	43±8	42±7
对照组	43	54±5	53±9	53±8	51±7
t		0.927	0.000	5.796	5.962
P		0.356	1.000	0.000	0.000

表 3 出院及复查时两组患者服药、饮食、运动依从性得分比较(±s,分)

组别	n	服药依从性		饮食依从性		运动依从性	
		出院时	复查时	出院时	复查时	出院时	复查时
干预组	43	18.5±2.2	29.6±1.8	2.6±0.8	3.2±0.3	1.7±0.4	3.1±0.4
对照组	43	18.3±2.5	20.4±2.0	2.6±0.7	2.7±0.1	1.7±0.5	1.9±0.4
t		0.394	22.421	0.000	10.368	0.000	13.910
P		0.695	0.000	1.000	0.000	1.000	0.000

表 4 复查时两组患者疗效评价指标比较

组别	n	完全缓解(n)	有效(n)	无效(n)	总有效率(%)
干预组	43	29	11	3	93.02
对照组	43	15	16	12	72.09
χ ²		9.121	1.350	6.541	6.541
P		0.003	0.245	0.011	0.011

3 讨 论

3.1 心理行为干预能降低患者焦虑抑郁情绪 研究发现患者的焦虑、抑郁情绪与其心理压力增加、长期腹痛、腹泻、黏液脓血便等症状和其家人关心等有关^[1]。并且焦虑、抑郁情绪能够抑制患者的内脏活力、降低胃肠动力,促进溃疡的发生和发展。而 UC 患者因病程长,缓解期与发作期反复交替,患者对疾病的恢复缺少信心,导致情绪低落,继而出现焦虑、抑郁等不良情绪,长此反复形成恶性循环^[13]。通过对患者在住院期间实施心理行为干预,对患者实施心理疏导和情感上的关爱;利用小型号柔软的乳胶尿管改良灌肠使药液在肠道内停留时间延长以利于药物最大化的吸收,柔软的乳胶尿管对肠道的刺激减轻,并且可以达到肠道病变部位,以利于药物直接影响疾病,通过灌肠后使患者腹痛和排黏液脓血便的次数以及肛门里急后重等不良症状,在短时间内明显减轻,给患者带来治疗的信心和看到希望的曙光。出院后利用 QQ 群让医患、护患,以及患患之间持续交流使心理疏导延伸到出院后,通过交流时时掌握患者心理动态,及时发现和应对生活中存在的心理问题。通过正性积极的引导,鼓励其树立积极乐观的生活态度及与疾病做斗争的信心。并且通过心理行为干预也鼓励患者家属给患者更多的关心和爱护,指导家属给予患者更多的认可、理解和尊重,使其消除思想上的压力和顾虑,降低焦虑和抑郁情绪^[14]。本研究显示,干预组患者焦虑、抑郁情绪较入院时显著改善,而对照组患者前后对照焦虑、抑郁情绪无统计学意义。因此,心理行为干预对 UC 患者焦虑、抑郁情绪起正性积极的影响。

3.2 心理行为干预能提高患者遵医依从性 患者遵医依从性

2.2 出院及复查时两组患者遵医行为依从性比较 两组患者出院时遵医行为依从性的比较,差异无统计学意义($P>0.05$),复查时干预组患者遵医行为依从性明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 复查时两组患者疗效评价比较 复查时两组患者疗效评价从完全缓解、有效、无效进行数据分析,干预组患者治疗效果明显高于对照组患者,差异有统计学意义($\chi^2=6.541, P<0.05$),见表 4。

的好坏不仅直接影响治疗效果,也是影响患者疾病复发的重要因素;UC 因其治疗用药时间较长,住院期间因护士发放口服药,患者服药较规范,出院后患者因缺乏自我管理意识及长期持续的坚持服药、运动和合理的饮食,家属亦缺乏相关疾病的专业知识,患者常常因症状好转而中断治疗,不按时服药和随意终止用药,导致病情反复发作长期受到该病的折磨^[15]。出院后在 QQ 群中循环发送药物的作用、用法以及不良反应的处理方法,提醒患者正规治疗,使他们做到坚持服药,不随意停药或减药,只有规范服药才能达到良好的治疗效果^[16]。UC 治疗期间健康饮食也至关重要,因西南地区居民喜吃辛辣刺激性食物,因此强调并跟进患者合理饮食非常重要,患者住院期间指导患者减少对辛辣、生冷刺激性食物的摄入,在出院后在 QQ 群中时刻提醒患者清淡饮食,以利于吸收、减轻患者肠黏膜炎性水肿。正确的运动锻炼方式可增强身体免疫力,是防止病情进一步发展、缓解症状的重要环节,可以防止因免疫力下降导致 UC 反复发生与发展。但运动锻炼要求持之以恒,坚持不懈,患者往往出院后无人督导,不能长期坚持或运动方式不正确。通过 QQ 群的聊天功能可督促患者将运动锻炼坚持下去,因此心理行为干预提高了患者遵医服药、饮食、运动等方面的依从性,对 UC 的治疗起到了积极的促进作用。

3.3 心理行为干预能提高治疗效果,提高患者生活质量 本研究中,复查时干预组患者腹痛、腹泻、黏液脓血便和肠镜炎症反应均较对照组明显改善,治疗效果明显提高。通过心理行为干预提高了患者服药、饮食及运动锻炼等依从性。患者坚持按疗程和规范服药,可提高患者治疗效果,减轻腹痛、腹泻次数,减少黏液脓血便;运动锻炼可以增强患者免疫力,减少复发次数,疾病处于恢复状态,各种不良症状得以改善,焦虑、抑郁情绪逐渐步入良性发展。干预后患者对疾病有了正确的认识,也能够正视疾病的发展,提高治愈疾病的信心和提高生活质量,促进患者及早康复^[17]。

目前国际上已经广泛关注对 UC 患者的健康管理,希望提高其生活质量^[18-19]。本研究希望通过心理行为干预对 UC 焦虑抑郁患者起到积极的影响,由于样本量少,研究不完善,在后

期笔者还将持续对该类患者进行研究。

参考文献

[1] 周红兵,吴小平. 86 例溃疡性结肠炎患者精神心理因素状况的影响分析[J]. 医学临床研究,2011,28(8):1511-1517.

[2] 田志颖,冯丽英,王丽华. 5 羟色胺与焦虑、抑郁的关系及其在溃疡性结肠炎发病中的作用[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2011,20(9):827-828.

[3] 白灵英,史波. 炎症性肠病针对性整体护理干预效果的临床观察[J]. 中国医药指南,2015,13(23):257-258.

[4] 安宇. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎效果观察[J]. 中国医刊,2014,49(10):69-70.

[5] 王秀丽. 改良中药保留灌肠法对慢性盆腔炎治疗效果的影响[J]. 河北医药,2014,36(13):2008.

[6] 万正兰,谢蓉芝. 药物保留灌肠治疗溃疡性结肠炎患者的护理[J]. 中国实用护理杂志,2012,28(30):25-26.

[7] 蔡春媚,宁晓梅,龚琼琼. 改良灌肠法在溃疡性结肠炎小剂量保留灌肠中的应用[J]. 现代临床护理,2014,13(7):37-39.

[8] 尤黎明,吴英. 内科护理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:221-223.

[9] 刘翠玲,雷国萍,刘金秀,等. 家庭式延续性护理对溃疡性结肠炎患者遵医嘱依从性及营养状况的影响[J]. 中国现代药物应用,2015,9(13):247-248.

[10] 汪向东,王希林,马弘. 心理卫生评定量表手册[M]. 北京:中国心理卫生杂志社,1999:235-237.

[11] M onsky DE,Ang A,Krousel-Wood M,et al . Predictive

• 临床护理 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.045

[12] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年,广州)[J]. 中华消化杂志,2012,32(12):796-813.

[13] 曹进. 消化系统疾病患者焦虑抑郁状况调查探讨[J]. 预防医学,2015,9(17):22.

[14] 周婕. 溃疡性结肠炎患者的护理效果观察[J]. 中国卫生标准管理,2015(10):160-161.

[15] Burisch J. Crohn's disease and ulcerative colitis. Occurrence,course and prognosis during the first year of disease in a Europeanpopulation-based inception cohort[J]. Dan Med J,2014,61(1):4778.

[16] 陈晨,韩现红,戴新娟,等. 溃疡性结肠炎患者用药依从性的质性研究[J]. 中国实用护理杂志,2015,31(23):1740-1744.

[17] 彭小兰,于丽娜,李政文,等. 延续性护理对溃疡性结肠炎患者生活质量的影响[J]. 西南国防医药,2015,25(1):81-83.

[18] Weizman AV. Interventions and targets aimed at improving quality in inflammatory bowel disease ambulatory care[J]. World J Gastroenterol,2013,19(38):6375.

[19] 朱迎,林征,丁霞芬,等. 炎症性肠病患者疾病知识与需求调查分析[J]. 中华护理杂志,2014,49(1):66-69.

(收稿日期:2016-04-21 修回日期:2016-06-04)

延伸护理服务对产后避孕效果影响的研究*

陈志美,杨 靓,吴小青
(重庆医科大学附属第二医院产科 400010)

[中图分类号] R248.3 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2016)32-4599-03

产后避孕是指产妇在胎盘娩出后的一段时间内,为防止意外妊娠的发生而采取的避孕措施。由于哺乳的特殊性及产后护理知识缺乏,一些妇女认为产后哺乳期不会引起妊娠,不采取有效避孕措施或选择不恰当的避孕方法导致避孕失败^[1]。世界卫生组织(WHO)建议女性分娩后应间隔 24 个月,再计划下次妊娠^[2]。生育间隔小于 6 个月,不良结局发生率提高 30%~90%。导致母亲围生期的并发症及病死率上升^[3]。前次分娩后再次妊娠间隔小于 6 个月,自然流产率和死产率是妊娠间隔在 27~50 个月者的 3.3 倍和 1.6 倍^[4]。现产后意外妊娠的补救的措施多为人工流产,由于哺乳期体内雌激素偏低,子宫肌层软而薄,容易发生子宫穿孔、大出血等风险。因此,如何避免产后非意愿妊娠及减少妊娠对母婴的不良结局,

是亟待解决的问题。本研究探索产后延伸护理服务对产后避孕效果的影响,为临床提供产后避孕的流程及科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 6~8 月前瞻性随机选择本院产科住院产妇 200 例,纳入标准:(1)年龄 20~45 岁;(2)有生育存活、健康新生儿;(3)近 2 年无再次生育意愿;(4)常年居住在重庆主城区;(5)排除不孕相关因素;(6)了解本研究全过程,自愿并签署知情同意书。排除标准:(1)有严重肝、肾功能障碍、心血管系统疾病者;(2)有两次访视未果、主观原因不愿意配合的产妇;(3)任何其他原因,经研究者判断不能完成研究者。

1.2 方法 按照纳入标准选择产妇 200 例,分为两组,对照组 100 例,观察组 100 例。实施前记录一般资料,包括患者的年

* 基金项目:重庆市卫生与计划生育委员会基金资助项目(20142024)。 作者简介:陈志美(1980—),主管护师,本科,主要从事产科临床护理及护理管理工作。

龄、学历、职业、家庭住址、民族、家庭收入、产后避孕知识问答等。对照组为常规护理宣教组,观察组为延伸护理服务组。采用匿名调查问卷,以电话随访为主,微信等网络联系工具为辅进行调查。调查员为态度和蔼的课题组成员。调查问卷内容主要有一般人口学特征,避孕节育相关知识,性相关行为,丈夫的配合度及避孕节育状况等。对照组进行目前产后避孕常规处理,告知产妇避孕的主要方式,产妇根据自身情况酌情选择避孕方式,在该产后 42 d、3、6 个月进行跟踪随访,了解避孕方法及非意愿妊娠的情况,跟踪随访至 1 年。观察组提供延伸护理服务组即:告知产妇避孕的主要方式,如避孕套、口服避孕药、宫内放置节育环及哺乳期避孕等,重点向产妇建议使用男式避孕套或短效避孕药。在产妇出院前,对母乳喂养者发放男式避孕套,拒绝母乳喂养者根据需求选择发放男式避孕套或短效避孕药,并指导其正确使用男式避孕套和口服短效避孕药的方法。如有需求放置节育环者,需排除相关禁忌证,顺产后 42 d 恶露干净,且会阴伤口愈合、子宫恢复正常者,剖宫产术后满半年者放置节育环。在该产妇产后 42 d、3、6 个月进行跟踪随访,了解避孕方法及非意愿妊娠的情况,对避孕知识掌握不佳者提供咨询及补充讲解,跟踪随访至 1 年。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用率表示,采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组妇女学历及职业比较 对照组和观察组妇女学历及职业差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组妇女学历及职业情况比较[n(%)]

项目	观察组(n=90)	对照组(n=92)
学历		
硕士	5(5.56)	7(7.61)
本科	15(16.67)	13(14.13)
大中专	53(58.89)	60(65.22)
中学	16(17.78)	8(8.70)
小学及以下	1(1.12)	2(2.17)
职业		
专业技术人员	10(11.11)	17(18.48)
公务员	3(3.33)	5(5.43)
职员	40(43.48)	50(54.35)
工人	23(25.56)	16(17.39)
农民	10(11.11)	3(3.26)
其他	4(4.44)	1(1.09)

2.2 两组妇女已知避孕方式情况对比 对照组和观察组妇女已知产后避孕知识问答,两组差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组妇女产后避孕知识问答正确率比较[n(%)]

项目	观察组(n=90)	对照组(n=92)
避孕套	34(37.78)	40(43.48)
宫内节育器	21(23.33)	19(20.65)
哺乳闭经避孕法	44(48.88)	40(43.48)
输卵管结扎术	23(25.56)	25(27.17)
不了解	9(10.00)	5(5.43)

2.3 两组妇女避孕节育情况对比 对照组和观察组妇女避孕节育情况对比,两组差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 两组妇女避孕节育情况比较[n(%)]

项目	观察组(n=90)	对照组(n=92)
是否选择避孕		
是	65(72.22)	63(68.49)
否	25(27.78)	29(31.52)
选择避孕方式		
避孕套	40(44.44)	38(41.30)
宫内节育器	3(3.33)	5(5.43)
哺乳闭经避孕法	12(13.33)	15(16.30)
输卵管结扎术	4(4.44)	2(2.17)
体外射精/安全期避孕	6(6.66)	3(3.26)

2.4 产后非意愿妊娠的情况 对照组为常规护理模式组,即出院时对避孕知识进行宣教,统计发生非意愿妊娠为 16 (17.39%)人次;而观察组为延伸护理模式组,除了常规护理模式组外,出院后可通过 QQ 和电话咨询及补充讲解,统计产后非意愿妊娠为 2(2.22%)人次,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

3.1 研究对象产后避孕知识缺乏 本次研究调查发现,未开展延伸护理服务前,产妇对于正确、有效避孕方式、方法等知识欠缺或疏忽。观察组和对对照组均对避孕套避孕、哺乳期避孕方法了解最多,但多个研究证明,避孕效果不稳定,与使用方法、母乳喂养频率及持续时间等相关。分析产后避孕知识问答中,服务对象对于避孕知识了解可能和学历有关,受教育水平越高越了解,与家庭收入呈正相关。这些结果与李晶等^[5]、黄咏梅等^[6]报道的低学历组、务农组、低收入研究结果。

3.2 为产妇提供延伸护理服务,可降低非意愿妊娠 目前国内产后避孕宣教主要利用产前检查、住院分娩、产后检查和婴幼儿免疫接种时,产后夫妇接触到医务人员的机会提供了产后避孕咨询、宣传教育、避孕措施落实等避孕服务^[7-8],然而这种方式具有间断性和不确定性,受到孕妇就诊时间的影响,且不能保证其丈夫的参与,而完美的避孕方式应由夫妻双方共同决定。本研究发现,出院时行常规健康指导包括避孕知识等,再提供避孕咨询及补充讲解服务包括“一对一”咨询,同时邀请丈夫参与。以电话随访为主,微信等网络联系平台为辅对产妇进行调查随访,提供母婴护理门诊开放日免费接诊,对有需求者的产妇提供避孕工具如避孕套等,必要时提供家庭访视。以此通过多种途径促进育龄妇女对避孕知识的掌握,并充分调动性伴侣参与避孕的责任和意识,鼓励育龄妇女采取高效的避孕措施,以减少非意愿妊娠、不必要的人工流产及提高避孕效率,促进妇女的身心健康^[9-10]。

3.3 建立产后避孕健康服务的内容及标准护理流程 有研究表明产后避孕为产后妇女出院时提供避孕套、紧急避孕药和宣传折页,并在产后进行 4 次电话随访和避孕指导,结果产后 1 年内的人工流产下降到 3%左右^[11]。通过本次研究,结合其他相关研究并与我院实际情况相联系,建立了符合我院产后避孕健康服务内容 & 标准护理流程,从而规范了我院产后避孕的延伸护理服务,对减少产后非意愿妊娠率及人工流产率,同时对提高妇女生殖健康水平方面具有重要的意义。

因本次调查人群较大部分为中专、大专学历、局限于我院

的分娩产妇,所受教育及性相关知识普及相对受限,主要从网络等渠道获取,其正确性及权威性不能保证。所以如欲了解人群对于产后避孕知识了解,需要进一步的研究。

参考文献

[1] 方芳,刘春兰. 产后 1 年内意外妊娠妇女避孕状况调查[J]. 中国妇产科临床杂志,2013,14(6):487-489.
[2] WHO. Report of a WHO technical consultation on birth spacing [R]. Geneva:WHO Press,2005:1-48.
[3] King JC. The risk of maternal nutritional depletion and poor outcomes increases in early or closely spaced pregnancies[J]. J Nutr,2003,133(5 Suppl 2):S1732-1736.
[4] Davanzo J, Hale L, Razzaque A, et al. Effects of interpregnancy interval and outcome of the preceding pregnancy on pregnancy outcomes in Matlab, Bangladesh [J]. BJOG, 2007,114(9):1079-1087.
[5] 李晶,吴尚纯,夏安新,等. 产后妇女对产后避孕的认知与态度调查[J]. 中国计划生育学杂志,2014,22(9):594-597.

[6] 黄咏梅,程利南. 产后避孕服务的研究进展[J]. 中国妇幼保健研究,2008,19(2):157-159.
[7] Falk G, Ostlund I, Magnuson A, et al. Teenage mothers -- a high-risk group for new unintended pregnancies [J]. Contraception,2006,74(6):471-475.
[8] Rotas MA, Haberman S, Levгур M. Cesarean scar ectopic pregnancies:etiology, diagnosis, and management[J]. Obstet Gynecol,2006,107(6):1373-1381.
[9] 周英凤,韩庭雯,黄丽. 育龄妇女避孕知识、态度、行为及影响因素的研究[J]. 护理学杂志,2010,25(4):27-29.
[10] Hu X, Cheng L, Hua X, et al. Advanced provision of emergency contraception to postnatal women in China makes no difference in abortion rates: a randomized controlled trial[J]. Contraception,2005,72(2):111-116.
[11] 赵更力,王临虹,周敏. 城市已婚育龄妇女人工流产史及避孕知识态度和行为现况研究[J]. 中国妇幼保健,2004,12(9):97-99.

(收稿日期:2016-04-22 修回日期:2016-06-05)

• 临床护理 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.046

局部氧疗联合氦氖激光照射治疗在造血干细胞移植患者肛周感染中的应用

郝 静,杜 欣[△],李莎莎[#],孙爱华,张 曦,曾东风
(第三军医大学新桥医院血液科,重庆 400037)

[中图分类号] R551.3 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2016)32-4601-02

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是治疗血液系统恶性肿瘤的重要手段,由于预处理阶段超大剂量化疗药物及免疫抑制剂的使用,患者均会出现不同程度的骨髓抑制,易继发各类感染。肛门因其皱褶的解剖结构特点,为细菌隐藏创造条件,成为感染高发部位之一^[1]。本科经临床护理实践发现局部氧气治疗(topical oxygen therapy, TOT)联合氦氖激光照射护理 HSCT 后肛周感染患者的疗效满意,现将疗效报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 1~12 月,本科进行 HSCT 的 163 例患者中,共 30 例患者发生了肛周感染。所有患者均符合《中国肛肠病学》中肛周感染的诊断标准^[2]。按抛硬币分组法将 30 例患者随机分为两组,常规治疗组 16 例,男 9 例,女 7 例,年龄 22~48 岁,平均 32.3 岁,其中自体造血干细胞移植(auto-logous stem cell transplantation, auto-HSCT)5 例,异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)10 例,auto-HSCT 联合亲缘间半相合输注 1 例;观察组 14 例,男 8 例,女 6 例,年龄 21~50 岁,平均 31.6 岁,其中 auto-HSCT 3 例,allo-HSCT 9 例,auto-HSCT 联合亲缘间半相合输注 2 例。两组患者性别、年龄、肛周感染程度等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究

通过本院伦理委员会批准且所有患者均签署了知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 观察指标 由病区伤口联络员负责准确评估两组患者全身情况及肛周黏膜皮肤情况。动态监测患者感染发生时及治疗前后的血常规结果;观察患者有无发热,记录体温变化情况。指导每班护士每天对两组患者肛周皮肤进行交接、记录,最后统计疗效,直至患者痊愈转出层流洁净病房。

1.2.2 治疗方法 所有患者根据临床治疗经验并结合血液培养结果选用敏感抗菌药物进行静脉抗感染治疗。常规治疗组于每日晨、晚间及每次排大便后,用柔软消毒纸巾擦拭肛周,再予 1:2 000 洗必泰液冲洗肛周联合 1:5 000 高锰酸钾坐浴 20 min,再用 0.5%聚维酮碘消毒后自然待干^[3]。观察组在常规护理基础上,加用氧气局部吹拂肛周,每日 2 次,每次 15 min,氧气流量 5 L/s;同时使用氦氖激光治疗仪直接局部照射,每日 2 次,每次 10 min,连续使用 2 周。

1.2.3 严格无菌操作,加强消毒隔离 病室内桌面、墙壁及所有物品表面每天用 1/2 000 洗必泰液擦拭 1 次,工作人员进入百级无菌病房时,必须再次洗手、戴手套、口罩、帽子、脚套和穿隔离衣以免引起交叉感染。患者的便盆和坐浴盆每天用 1/2 000 洗必泰液清洗消毒后,再次高压灭菌备用。患者的内衣裤、床上用物,毛巾等隔日更换 1 次,清洗后高压灭菌备用。

作者简介:郝静(1986—),护师,本科,主要从事血液病患者医院感染的护理。 # 共同第一作者:李莎莎(1983—),护师,本科,主要从事血液病患者医院感染的护理。 △ 通讯作者,E-mail:xinqiaoduxin@163.com。

1.2.4 饮食护理 HSCT 患者移植期间均采用无菌饮食,食物和水用微波炉消毒,水果用 1/2 000 洗必泰浸泡 30 mim,温开水冲洗后用无菌刀削皮食用^[4]。所剩食物一律退出,不可留用,更不可食用剩饭剩菜或隔夜食物。对便秘者,鼓励多饮水,每天保持在 2 000~3 000 mL;多进食如蜂蜜、芹菜、红薯等粗纤维食物。腹泻患者,采取少食多餐,低脂、低酸、低纤维,利于消化的流质或半流质饮食,如蔬菜粥、胡萝卜泥等。

1.2.5 疗效评定标准 痊愈:临床肛周感染症状及体征(肛门疼痛、坠胀不适、烧灼感,肛周分泌物,瘙痒,排便困难等)消失;显效:临床症状明显减轻,肛周局部红肿、疼痛好转,肿块或溃疡明显缩小;有效:临床症状减轻,红肿热痛局限,肿块或溃疡缩小,异物感消失或感染程度下降 1 度以上;无效:临床症状无变化或进行性加重^[5]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件处理数据,计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组综合疗效比较 根据疗效评定标准,两组患者分别经相应治疗护理后,观察组的治愈率和显效率显著高于常规治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组综合疗效比较[n(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效
观察组	14	12(85.7)	13(92.9)	14(100)	0(0)
常规治疗组	16	8(50.0)	10(62.5)	11(68.8)	5(31.3)

2.2 两组患者起效和痊愈时间情况比较 观察组较常规治疗组的起效时间快,整体治疗时间缩短,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者起效和痊愈时间情况比较

组别	n	起效时间($\bar{x}\pm s, d$)	痊愈时间(d)		
			7	10	≥ 14
观察组	14	2.5 $\pm$ 1.3	2	8	4
常规治疗组	16	5.4 $\pm$ 1.4	0	3	13

3 讨 论

HSCT 由于预处理药物对造血和免疫系统的摧毁性作用,患者在移植过程中极易发生感染,肛周因其特殊生理功能和解剖特点,更是感染的高发部位^[6],且感染易扩散,如及时发现并采取有效的干预措施,会引起严重的并发症导致移植的失败^[7-8]。本研究所在医院的血液科 2012 年移植患者肛周感染率为 18%,低于龚苏苏等^[1]报道的 25%肛周年感染率。

TOT 和氦氖激光局部照射结合起来护理 HSCT 患者,操作简单,患者依从性好;且治疗无痛,无副作用。氦氖激光是一种低功率的激光,穿透浅,对组织损伤小,能改善局部的血液循环,增强白细胞的吞噬作用;且刺激神经产生冲动,增强细胞膜的钙离子泵和钠离子泵作用,使局部的 5-羟色胺水平减少,释放吗啡样物质,从而发挥消炎、镇痛、吸收渗液的作用^[9-10]。TOT 通过增加创面组织的氧分压,对厌氧菌产生特异性抑制,起抗感染的作用;氧气又是胶原合成和表皮细胞再生的重要元

素,有促进肛周黏膜细胞生长的作用;且 TOT 可收缩炎症扩张的毛细血管,减轻血管渗出,减轻组织肿胀,最终达到加快创面愈合的目的^[11-13]。

本观察组 14 例移植后肛周感染患者采用常规护理的同时加用 TOT 联合氦氖激光局部照射,常规治疗组采用常规护理,结果观察组痊愈 12 例(85.7%),显效 13 例(92.9%);常规治疗组痊愈 8 例(50%),显效 10 例(62.5%)观察组疗效明显优于常规治疗组。再者,观察组和常规治疗组起效时间分别为(2.5 $\pm$ 1.3)d、(5.4 $\pm$ 1.4)d;第 10 天,观察组有 8 例痊愈,常规治疗组只有 3 例。由此可知,应用 TOT 联合氦氖激光局部照射护理 HSCT 后肛周感染患者,总有效率高,起效时间快,整体治疗时间缩短,减少了抗生素的应用时间,从而减少了耐药菌株的产生,提高了护理质量,对层流洁净病房的感染控制有一定意义,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 龚苏苏,李晓玲,代玲莉.外周造血干细胞移植患者的肛周护理[J].中国实用护理杂志,2012,28(8):27-28.

[2] 黄乃健.中国肛肠病学[M].济南:山东科学技术出版社,1996:714.

[3] 魏兴玲.白血病患者肛周感染的预防和护理[J].全科护理,2010,8(17):1555-1555.

[4] 金慧慧,刘娟,董迎春,等.造血干细胞移植患者肛周感染的预防护理[J].护理学杂志,2002,17(6):441-442.

[5] 王静霞,刘宏.微波联合亚甲蓝治疗在骨髓抑制期急性白血病患者肛周感染的临床应用[J].山西医药杂志,2012,41(1):32-34.

[6] 孙爱华,朱莉,陈幸华,等.造血干细胞移植 283 例护理分析[J].重庆医学,2007,36(17):1732-1733.

[7] Shtyrkova SV,Klyasova GA,Danishyan KI,et al. Perianal infection in patients with hemoblastosis: Risk factors and possibilities of prevention [J]. Ter Arkh,2016,88(7):72-77.

[8] Plumb AA, Halligan S, Bhatnagar G, et al. Management of acute perianal sepsis in neutropenic patients with hematological malignancy [J]. Radiology,2015,276(1):147-155.

[9] 陈丽华,谢继璜,李玉华,等.氦氖激光联合治疗带状疱疹疗效的观察及护理[J].现代临床护理,2010,9(1):36-37.

[10] 邓作勇,郭小利.氦氖激光治疗肛周感染的疗效观察[J].激光杂志,2014,35(9):125-126.

[11] 杨瑞,李亚洁.局部氧气治疗在创伤伤口护理中的研究进展[J].解放军护理杂志,2005,22(2):48-49.

[12] Rao C, Xiao L, Liu H, et al. Effects of topical oxygen therapy on ischemic wound healing [J]. J Phys Ther Sci, 2016,28(1):118-123.

[13] 蒋琪霞,徐娟,李晓华,等.负压封闭结合局部氧疗改善创伤性慢性伤口愈合的效果研究[J].医学研究生学报,2016,9(7):731-736.

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.047

1 例烫伤患者术后癫痫持续状态的短篇病例报道

李昌敏¹, 孙 丹^{1△}, 杨 梅¹, 邓金花²

(1. 第三军医大学西南医院烧伤研究所, 重庆 400038; 2. 重庆第三人民医院肝胆科 400014)

[中图分类号] R473.6

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2016)32-4603-02

癫痫是大脑神经元突发性异常放电, 导致短暂的大脑功能障碍的一种慢性疾病。它是神经系统的常见病, 据最新流行病学资料显示, 我国癫痫的总体发病率为 7.0‰, 1 年内有发作的活性癫痫患病率为 4.6‰。癫痫持续状态(status epilepticus, SE)是指一次性癫痫发作时间在 30 min 以上, 或两次发作之间患者意识不能完全恢复。SE 可能发生于任何类型的癫痫, 发生率约占癫痫患者的 10%, 是神经科急危重症之一^[1-2], 它发展迅速、预后难以预测, 病死率较高^[3]。SE 发病和脑血管病、颅脑外伤、中毒、颅内占位病变、代谢紊乱、不规则服药等多种因素相关^[4-5]。而烫伤术后诱发 SE 的典型病例, 国内尚未见报道。西南医院烧伤研究所 2015 年 6 月 5 日收治 1 例热液烫伤 12% 的患者, 削痂植皮手术后 SE, 经过积极有效救治, 症状控制好, 现将护理体会报道如下。

1 临床资料

患者, 男, 37 岁, 体质量 115 kg, 身高 170 cm。癫痫病史 27 年, 长期服用卡马西平+安普唑仑抗癫痫, 高血压、高血糖病史 3 年, 未做正规治疗。2015 年 5 月 31 日在家中癫痫发作, 跌入旁边豆浆锅中, 被烫伤 12%, 自行在家涂抹“美宝”烧伤膏, 效果差, 6 月 5 日来该院就诊, 门诊以“豆浆烫伤 12%, 2~3 度, 躯干、右上肢、面部”收住入院。患者入院后测得血压 140/90 mm Hg, 精神差, 创面分泌物多, 伴臭味, 反复发热, 体温 38.0~39.4℃。癫痫大发作多次, 发作时间 2~10 min, 予以抗感染, 创面换药疗法。遵神经内科、内分泌科会诊意见, 调整治疗方案为卡马西平 2 片, 口服 3 次/日, 德巴金 0.5 g, 口服 2 次/日, 监测血糖、血压和肝功能等, 并对症治疗。6 月 12 日 9:20 在全身麻醉下行右上肢削痂植皮术, 右大腿为供皮区。术中顺利, 术毕 11:30 安返病房。术后予以心电监护、留置胃管尿管、止血、抗感染、一级护理。6 月 13 日癫痫发作 4 次, 持续时间 1~2 min, 给予安定 10 mg 静脉推注+德巴金 1 mg/kg/h 持续静脉滴注, 效果不佳。16:00 出现 SE, 立即转入重症监护室, 行气管切开术, 特级护理, 0.9% 生理盐水 500 mL+氯硝安定 3 mg, 60 mL/h 持续静脉滴注, 20% 甘露醇 125 mL, 500 mL/h 的速度快速静脉滴注, 效果好, 症状逐渐控制, 20:15 神志恢复, 后未在出现 SE。6 月 14~16 日, 癫痫每天发作 1~3 次, 6 月 17~22 日未再癫痫发作, 6 月 22 日创面基本愈合, 予以出院。

2 讨 论

2.1 护理措施 根据患者病情, 成立责任制护理组, 三班轮流进行特级护理。对各项护理措施分清主次, 把抢救患者生命和维护重要器官功能的措施放在第一位, 作为护理重点。

2.1.1 环境 给予患者安静、舒适、安全的环境, 最好安排单人病房, 避免外界不良声音、光线、温度等的刺激, 尤其是同病区病员及家属的围观和议论。医护人员各项治疗护理措施应轻柔, 减少病房人员不必要的走动, 做到“操作轻, 说话轻, 开关门轻”。

2.1.2 保持各种管道固定好和通畅 (1) 呼吸道。呼吸道是人体气体交换的通路和场所, 保持呼吸道通畅是人体正常生理功能的前提和基础。加强气道湿化, 防止痰液黏稠, 及时清理患者气道分泌物和痰液; 固定气管切开导管, 防止管道堵塞和脱落; 给予床旁吸氧, 监测血氧饱和度及动脉血气分析, 及时调整吸氧流量和吸氧方式; 床旁备呼吸机, 必要时予以呼吸机辅助呼吸。(2) 给药通路。给药以静脉和鼻饲为主, 一次性头皮针材质硬, 在患者不能配合的情况下, 容易滑脱和刺破血管, 应给予静脉留置针, 并且要注意避开关节及易活动的部位, 无菌操作, 注意保护血管, 防止药物外渗、堵针和静脉炎。鼻饲通过胃管给予, 必须保证胃管位置正确, 每次鼻饲前都得确认其在胃内, 鼻饲后需用温水冲洗胃管, 保持管道清洁。(3) 尿路。在 SE, 全身或局部的痉挛, 意识丧失, 常常导致大小便失禁。本文患者予以留置尿管, 有效减少尿液的污染和刺激, 同时能利于尿量监测, 为临床补液、病情观察提供可靠依据。尿管需固定妥当, 防止脱落、折叠、堵塞, 做好尿道口和会阴护理, 0.5% 聚维酮碘棉球消毒尿道口 2 次/日, 或 1:5 000 呋喃西林溶液冲洗会阴 2 次/日, 大便需彻底清理干净, 防止大便污染, 逆行性感染泌尿道。

2.1.3 病情观察 严密观察患者癫痫发作症状、意识状态、体温、心率、呼吸、血压、尿量、氧饱和度等, 做好汇报和护理记录。遵医嘱正确留取各种标本, 跟踪检验报告结果, 重点监测肝功、肾功能损害, 白细胞数目, 电解质等。

2.1.4 发作护理^[6] (1) 患者取平卧位或头部抬高 30°; (2) 在患者上下臼齿间放置开口器或压舌板, 防止舌咬伤; (3) 穿宽松棉制衣裤并松衣领腰带; (4) 为避免骨折和脱臼, 不可强行按压患者肢体, 尤其是特殊部位; (5) 置床挡, 防止坠床。

2.1.5 脑保护 SE 患者出现高热症状的情况比较多, 脑组织代谢增加和颅内压升高等问题也会随之出现。(1) 吸氧, 保证机体氧的有效供给, 防止脑组织由于供养不足发生病理损伤。(2) 脑部物理降温, 头部置冰帽, 防止脑组织因耗氧增加出现进一步损伤。

2.1.6 术后护理 植皮术后一般护理常规, 即严密观察术区和供皮区渗血、渗液情况, 防止局部压迫, 过度牵拉, 引起出血, 导致皮片存活不良; 观察术肢端温度、感觉和血运等, 防止敷料包扎过紧引起肢体缺血, 出现不良后果。

2.1.7 其他 (1) 营养护理, 患者意识障碍, 禁止口服药物和食物。鼻饲要注意食物和水的量及温度, 避免过冷、过热刺激胃肠道, 加重癫痫发作, 一次鼻饲量不超过 200 mL, 鼻饲前要回抽胃内容物, 防止食物蓄积, 鼻饲后可将患者床头抬高 30°。静脉营养时, 合理选择使用血管, 最好使用中心静脉, 输注氨基酸、脂肪乳等高浓度药物要注意输注的速度和配伍反应等。(2) 基础护理, 保持皮肤干爽, 防止褥疮, 床单元要勤整理, 如有污染及时更换床单被套, 骨隆突出处垫软枕, 对腋窝、腹股沟、臀沟、后枕部等均匀涂抹爽身粉, 经常检查肢体约束部位的血

运及皮肤完整性,防止损伤。口腔护理 2 次/日,并及时清除口腔分泌物,防止口腔细菌的滋生,检查口腔黏膜,重点检查有无舌咬伤。(3)心理护理和健康教育,与患者家属做好沟通,每班次与家属交代患者病情,了解家属的真实想法,消除家属的顾虑。家属探视时耐心解答家属的疑问,尽量满足家属的合理要求。对家属宣教癫痫的相关知识,让家属了解基本的癫痫日常生活的注意事项,了解常见的癫痫诱发因素和基础救护措施,树立“防病重于治病”的积极观念。

2.2 护理体会 癫痫发作不可预见,具有突发性,常常导致摔伤、烧伤、烫伤、窒息等意外伤害,后果严重,致残、致死率高。服药依从性差、心理因素、生活不规律、不良嗜好、寒冷、高温、噪音、疼痛等众多因素均易诱发癫痫发作^[7]。对有癫痫病史的患者行外科手术,要积极避免诱发因素,做好充分的术前准备,全面评估患者手术耐受力,控制好高血压、高血糖等基础疾病。综合评估烫伤创面感染、溶痂和肉芽生长情况,选取最优的手术时机和手术方式。做好患者和家属的知识宣教,及时与其沟通,重视心理护理,缓解患者紧张心情,减少或避免不良情绪的刺激,有利于预防癫痫的发作。SE 发病和脑血管病、颅脑外伤、中毒、颅内占位病变、代谢紊乱、不规则服药等多种因素相关,分析本病例资料,推断 SE 的出现与代谢紊乱、不规则服药等因素关系最大。一方面,术前禁食 12 h,禁水 6 h,术后禁食水 6 h,虽有静脉补充糖分及电解质等,但打破了患者常规的生活规律,难免引起不同程度的代谢紊乱;另一方面,术日的口服抗癫痫药物由于遵守手术需禁食、禁水的常规要求,而未能给予,导致了不规则服药的诱因出现。基于以上两方面,作者认识到 SE 的发生也非偶然,只是烫伤术后出现 SE 的情况实属

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.048

首例,临床经验不足,预见性的准备不够充分,虽在积极的救治下,取得了满意的效果,但也给临床工作者了警醒,要重视有癫痫病史的手术患者,做好全面的准备,避免诱发因素,防止术后诱发 SE。

参考文献

[1] 时新艳.全面惊厥性癫痫持续状态患者初始治疗失败的相关因素分析[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(14):77-78.
[2] 刘永红,李力,李小宁,等.部分性癫痫间持续状态的诊治(附 3 例病例随访研究)[J].卒中与神经疾病,2013,20(1):27-28.
[3] 申浩,常亮,管军,等.昏迷患者非惊厥性癫痫持续状态的临床特点[J].临床神经病学杂志,2013,26(3):228-230.
[4] 武晓芳.癫痫持续状态相关危险因素分析[J].安徽医学,2015,36(6):712-714.
[5] Neligan A,Shorvon SD. Prognostic factors,morbidity and mortality in tonic-clonic status epilepticus;a review[J].Epilepsy Res,2011,93(1):1-10.
[6] 廖元星.癫痫持续状态患者的急救护理效果[J].中国现代药物应用,2015,9(16):190-191.
[7] 王来利.癫痫病患者诱发因素的调查及干预效果[J].内蒙古中医药,2014,33(31):18-19.

(收稿日期:2016-06-28 修回日期:2016-08-16)

肺部受累的 IgG4 相关性疾病 1 例并文献复习

张 宇¹,黄少祥¹,许建春²,张立东³

(天津市第五中心医院:1.呼吸内科;2.药剂科;3.病理科,天津 300450)

[中图分类号] R563.9 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2016)32-4604-03

IgG4 相关性疾病是一种累及多个系统的硬化性疾病,特点为血清 IgG4 水平升高,组织中大量 IgG4 阳性浆细胞浸润,这种疾病可以局限于一个或两个器官,或者多个器官并存。最初的相关报道集中在胰腺,Yoshida 等^[1]于 1995 首先提出了自身免疫性胰腺炎(AIP)的概念,随后研究发现在 AIP 患者,血清 IgG4 水平往往显著升高,并且胰腺外病变同时存在,提出了 IgG4 相关性疾病的概念^[2-3]。近年来,国内外关于 IgG4 相关性疾病的报道逐渐增多,但肺部受累的病例仍较少。现将本院就诊的 1 例表现为肺部受累的 IgG4 相关性疾病报道如下,并对相关文献进行复习。

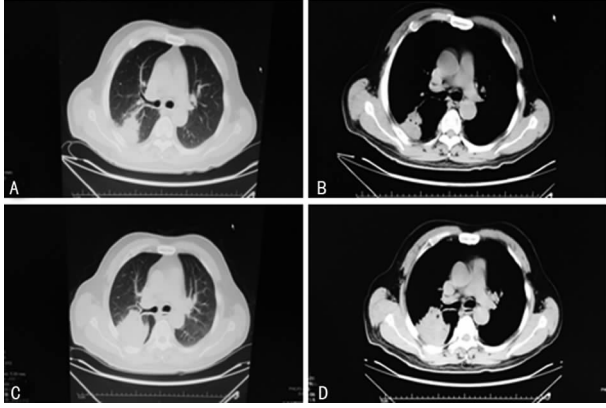
1 临床资料

患者,男,68 岁,主因“间断咳嗽、痰中带血 5 个月,加重 3 d”于 2015 年 3 月 29 日收入本院。患者 5 个月前无明显诱因出现咳嗽,伴有少量白痰,痰中间断带有少量鲜红色血丝,无发热、胸痛及活动后气喘。于 2014 年 11 月 2 日行胸 CT 示:右上肺可见团块影,边界不清,其内可见含气支气管及空泡,周围可见磨玻璃影,见图 1A、B。考虑感染性病变,给予“莫西沙星”抗感染治疗 1 个月,症状好转,未再咳嗽及咯血,复查胸 CT 右上肺团块影无明显缩小,于本院行 B 超引导下经皮肺活检

病理提示:肺组织炎性改变,未见肿瘤细胞及肉芽肿等特征性改变,故未再进一步治疗。3 d 前患者无明显诱因再次咳嗽、伴有少量白痰,带有少量鲜红色血丝,无发热及胸痛等,再次门诊复查胸 CT:右肺上叶团块影,较前病变范围进展,见图 1C、D。为进一步诊治收入我科。发病以来患者饮食、睡眠好,二便正常,体质量无明显变化。患者既往体健,既往有吸烟史 30 年,平均 10 支/天。否认粉尘接触史及特殊化学物质接触史。体格检查无阳性体征。

入院后初步考虑肺部感染性疾病,给予“头孢唑肟”抗感染治疗,并进一步检查血常规白细胞为 $8.978 \times 10^9/L$,中性粒细胞%(N%)为 66%,血红蛋白(Hb)为 118 g/L,单核细胞绝对值 $0.604 \times 10^9/L$;红细胞沉降率为 58 mm/h;C-反应蛋白为 31.5 mg/L;血气分析正常,尿常规及便常规未见异常、肺部肿瘤标志物 5 项(糖基类抗原 19-9、糖基类抗原 125、癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶、非小细胞肺癌相关抗原)均正常;风湿免疫全项及抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)正常;混合淋巴细胞培养+干扰素测定未见异常。进一步行支气管镜检查镜下未见明显异常,肺泡灌洗液培养阴性,支气管刷检涂片抗酸染色阴性、未见真菌、未见肿瘤细胞。甲状腺功能未见异常。

腹部 B 超:轻度脂肪肝,胆囊结石,双肾微小囊肿,脾脏未见异常。给予抗感染治疗后患者未再咯血,仍间断咳少量白黏痰。2 周后联合病理科医师再阅肺组织病理图片:镜下可见较多浆细胞,高度可疑 IgG4 相关性疾病。进一步外院(天津市第一中心医院)检测血清 IgG 亚型示血 IgG4 3 960 mg/L(正常范围 80~1 400 mg/L),提示明显增高。病理组织送检外院(北京协和医院病理科)进一步免疫组化:IgG4 为 50 个/HPF,见图 2。



A、B:2014 年 11 月 2 日肺窗及纵隔窗;C、D:2015 年 3 月 27 日肺窗及纵隔窗。

图 1 入院前与入院时胸部 CT 平扫图像

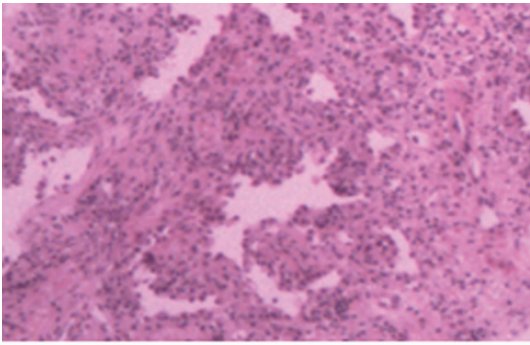


图 2 肺部活检组织病理图片(HE,10×10)



图 3 治疗 2 个月后胸部 CT 平扫图像

结合血清学、病理学资料,故 IgG4 相关性疾病诊断成立。患者无眼部、腹部不适,浅表淋巴结未见肿大,血清脂肪酶、淀粉酶未见异常,腹部 B 超脾腺未见异常,甲状腺功未见异常,考虑肺部受累的 IgG4 相关性疾病。2015 年 6 月 4 日给予泼尼松片 55 mg/d 口服治疗 2 周,随后减量至 50 mg/d 治疗 2 周,1 月后复查 IgG 亚型示血 IgG4 2 650 mg/L,较前下降。此后每周泼尼松减量 5 mg,减量至 30 mg/d 时减量速度减慢,为每 2 周减量 5 mg。2 个月后(2015 年 8 月 6 日)复查胸 CT 右上肺团块影较前明显吸收,见图 3。目前为泼尼松 20 mg/d,并继续随访。

2 讨论

2.1 IgG4 相关性疾病流行病学 IgG4 相关性疾病是一种全身性疾病,表现为广泛的 IgG4 阳性浆细胞浸润,进而导致组织纤维化和硬化。该病好发于中老年患者,国外学者研究发现诊断时的平均年龄为 60 岁,男性的发病率为女性的 3 到 4 倍^[4-5]。Wang 等^[6]报道了 1 例 24 岁女性产褥期发生的 IgG4 相关性疾病,这种情况较为少见。IgG4 相关性疾病可以累及多个器官,胰腺是最常见的受累器官,其他包括胆道系统、唾液腺、眶周组织、肾脏、肺、淋巴结、脑膜、主动脉、乳腺、前列腺、甲状腺、心包和皮肤。相应临床表现变化很大,取决于受累的器官,可以有梗阻性黄疸、恶心、呕吐、腹痛、血尿等,也可以无明显临床症状。单纯肺部受累较为少见,国外一个横断面研究发现,IgG4 相关性疾病患者中 14% 有肺或胸膜的病变^[5]。结合本例患者,从初始发病至明确诊断经历半年多时间,给予足量足疗程抗感染治疗后胸部影像学仍继续进展,并反复出现痰中带血,进一步 B 超引导下经皮肺活检病理检查排除肺部恶性肿瘤,免疫组化及血清 IgG4 检测最终明确诊断。考虑本病为少见病,临床医师缺乏对疾病的认识,针对国内外相关文献进行复习并总结,加强对本病的了解,能避免再次误诊、漏诊、延误患者治疗。

2.2 IgG4 相关性疾病肺部受累的临床表现 患者症状可表现为咳嗽、咯血、发热、劳力性呼吸困难和胸痛等,甚至有些患者无呼吸道症状。Tan 等^[7]报道了 1 例患者咳嗽、咯血 2 个月,发热 1 个月,初始诊断为继发性肺结核,但四联抗结核治疗无效,经皮肺穿刺活检后病理诊断为 IgG4 相关疾病。国外一项横断面研究表明,19% 的 IgG4 相关性疾病患者患有过敏性疾病,如支气管哮喘、鼻窦炎或过敏性鼻炎^[8]。此外日本学者研究发现,IgG4 相关性疾病患者合并肿瘤的概率约为 10.4%,包括肺癌^[9]。可见 IgG4 相关性疾病肺部受累症状并不典型,均缺乏特异性,不易与呼吸道的常见病如肺结核、肺癌等相鉴别,甚至有与常见疾病合并存在的情况,依靠临床表现容易造成误诊、漏诊。

2.3 IgG4 相关性疾病肺部影像学 国外有学者将 IgG4 相关性肺疾病的影像学分为以下基本类型:结节或者肿块(实性结节或者磨玻璃密度结节)、肺泡间质型(蜂窝状改变、支气管扩张、散在磨玻璃样改变)、血管束束征^[10-11]。此外还有学者研究发现,所有患者均有肺门和纵隔淋巴结肿大^[12]。胸膜疾病的发生率约为 24%,有时胸腔积液是惟一的肺部表现,甚至可以表现为弥漫性结节状胸膜增厚,不易与恶性间皮瘤相鉴别^[11-14]。本病例的影像学表现为肺部肿块伴有磨玻璃阴影,符合上述影像学特点。

2.4 IgG4 相关性疾病组织病理学 组织病理学检查是诊断 IgG4 相关性疾病的关键。特征性的组织学包括大量的 IgG4 阳性浆细胞浸润、不同程度的纤维化、闭塞性静脉炎、动脉炎^[10]。有学者提出了 IgG4 相关性肺疾病病理诊断标准:一个(或至少有两个高度提示诊断 IgG4 相关性肺疾病)特征性的组织学特征:显著的淋巴细胞和浆细胞浸润、席纹状纤维化、闭塞性静脉炎,IgG4 阳性浆细胞大于 50 个/高倍视野,IgG4 阳性浆细胞/IgG 阳性浆细胞大于 40%^[15-16]。但目前 IgG4 相关性疾病的诊断大多依照 2011 年日本学者提出的诊断标准^[17],该诊断标准包括(1)临床检查发现一个或多个器官出现弥漫性/局限性肿胀或肿块;(2)血清 IgG4 $\geq$ 1 350 mg/L;(3)组织病理学检查显示:①显著的淋巴细胞、浆细胞浸润和纤维化,② IgG4 阳性浆细胞浸润:IgG4 阳性浆细胞大于 10 个/HPF,IgG4 阳性浆细胞/IgG 阳性浆细胞大于 40%。符合(1)+(2)+(3)为确定诊断,符合(1)+(3)为疑似诊断,符合(1)+

(2)为可能诊断。本病例 IgG4 阳性浆细胞为 50 个/HPF,符合 IgG4 相关疾病诊断标准。

2.5 IgG4 相关性疾病血清学检查 多数 IgG4 相关性疾病的患者表现出高水平的血清 IgG4,但血清 IgG4 升高水平不足以确诊本病,同时约 20%的 IgG4 相关性疾病的患者血清 IgG4 水平可在正常范围内,因此,血清 IgG4 水平正常也不能排除此诊断。我国学者通过对 160 例 IgG4 相关性疾病的患者研究发现,132 例患者血清 IgG4 高于 1 350 mg/L^[18],同时发现采用 IgG4 1 575 mg/L 可以更好地区分是否是 IgG4 相关性疾病的,有别于国外学者的研究数值 1 350 mg/L。近年逐渐有研究发现肺泡灌洗液(BALF)中 IgG4 水平升高。徐传辉等^[19]研究发现在风湿病相关间质性肺疾病(RD-ILD)中,BALF 中的 IgG4 水平升高^[19],提示 IgG4 相关疾病的,BALF 中的 IgG4 水平有可能帮助我们诊断本病,但具体诊断价值仍有待确定。

2.6 IgG4 相关性疾病的治疗 糖皮质激素是 IgG4 相关性疾病治疗的主要药物,但目前方案尚不是十分确切。部分患者采用泼尼松剂量为每日 0.6 mg×体重(kg),通常在两到四周的治疗后可以观察到治疗效果。2~4 周后开始逐步减量,维持数月^[20]。但有些患者激素减量过程中出现复发,因此一些免疫抑制剂逐渐应用于临床,包括硫唑嘌呤、麦考酚酯、甲氨蝶呤等^[21]。目前临床缺乏统一的治疗方案,长期随访仍十分有必要。

参考文献

[1] Yoshida K,Toki F,Takeuchi T,et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality[J]. Dig Dis Sci, 1995,40(7):1561-1568.

[2] Kamisawa T,Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease[J]. J Gastroenterol,2006,41(7):613-625.

[3] Hamano H,Kawa S,Horiuchi A,et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis[J]. N Engl J Med,2001,344(10):732-738.

[4] Khosroshahi A,Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease[J]. Curr Opin Rheumatol,2011,23(1):57-66.

[5] Zen Y,Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases[J]. Am J Surg Pathol,2010,34(12):1812-1819.

[6] Wang J,Zeng Y,Gu Y,et al. IgG4-related lung disease manifested as pneumonia in puerperium;a case report[J]. Int J Clin Exp Pathol,2015,8(3):3312-3315.

[7] Tan H,Li H,Hu Y,et al. A case of solely lung-involved IgG4-related disease mimicking tuberculosis [J]. Heart

Lung,2015,44(2):161-164.

[8] Sekiguchi H,Horie R,Aksamit TR,et al. Immunoglobulin G4-related disease mimicking asthma[J]. Can Respir J, 2013,20(2):87-89.

[9] Yamamoto M,Takahashi H,Tabeya T,et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease[J]. Mod Rheumatol, 2012,22(3):414-418.

[10] Ryu JH,Sekiguchi H,Yi ES. Pulmonary manifestations of immunoglobulin G4-related sclerosing disease[J]. Eur Respir J,2012,39(1):180-186.

[11] Zen Y,Inoue D,Kitao A,et al. IgG4-related lung and pleural disease:a clinicopathologic study of 21 cases[J]. Am J Surg Pathol,2009,33(12):1886-1893.

[12] Matsui S,Hebisawa A,Sakai F,et al. Immunoglobulin G4-related lung disease:clinicoradiological and pathological features[J]. Respiriology,2013,18(3):480-487.

[13] Choi JH,Sim JK,Oh JY,et al. A case of IgG4-Related disease presenting as massive pleural effusion and thrombophlebitis[J]. Tuberc Respir Dis(Seoul),2014,76(4):179-183.

[14] Choi IH,Jang SH,Lee S,et al. A case report of IgG4-Related disease clinically mimicking pleural mesothelioma [J]. Tuberc Respir Dis(Seoul),2014,76(1):42-45.

[15] Deshpande V,Zen Y,Chan JK,et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease[J]. Mod Pathol, 2012,25(9):1181-1192.

[16] Ahn JH,Hong SI,Cho DH,et al. A case of IgG4-Related lung disease presenting as interstitial lung disease[J]. Tuberc Respir Dis(Seoul),2014,77(2):85-89.

[17] Umehara H,Okazaki K,Masaki Y,et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011[J]. Mod Rheumatol,2012,22(1):21-30.

[18] 李萍,陈华,吴庆军,等. 血清 IgG4 检测在 IgG4 相关性疾病诊断中的临床意义[J]. 中华检验医学杂志,2014,37(8):593-596.

[19] 徐传辉,周德训,朱雷,等. 肺泡灌洗液 IgG4 检测在风湿病相关间质性肺疾病中的临床意义[J]. 中华风湿病学杂志,2012,16(12):830-832.

[20] Kamisawa T,Shimosegawa T,Okazaki K,et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis[J]. Gut, 2009,58(11):1504-1507.

[21] 汤雯. IgG4 相关性疾病的[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2012,6(24):8285-8288.

(收稿日期:2016-04-23 修回日期:2016-06-06)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.049

子宫上皮样滋养细胞肿瘤病例报道并文献复习

李雪峰,陈琼[△]

(重庆市巴南区人民医院妇产科 401320)

[中图分类号] R737.33 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2016)32-4606-03

上皮样滋养细胞肿瘤(epithelioid trophoblastic tumour,ETT)是妊娠滋养细胞肿瘤(Gestational Trophoblastic neoplasia)

sia,GTN)中很罕见的一种类型,具有特殊的组织和免疫形态表现,因其发病罕见,起病机制不清,组织形态与绒毛膜癌(choriocarcinoma,CC)、胎盘部位滋养细胞肿瘤(placental site trophoblastic tumor,PSTT)、宫颈鳞状细胞癌(cervical squamous cell carcinoma,SCC)有相似性,且对化疗不敏感,故临床诊治比较困难。为提高对该病的认识,本文结合文献复习对我院收治的 1 例 ETT 病例进行临床特征、组织学形态、免疫表现及治疗进行讨论。

1 临床资料

患者,女,34 岁,孕 3 次,流产 2 次,末次妊娠为 6 年前剖宫产,产后安置避孕环避孕至今。患者因停经“55 d,阴道流血 17 d”于 2014 年 9 月 1 日就诊,超声提示子宫内部未见明显异常,子宫内膜厚度为 0.5 cm,子宫直肠陷凹未见积液暗区,双侧附件区未见明显异常声像;血 β -HCG 定量:956.3 mIU/mL,孕酮 3.12 ng/mL。9 月 3 日复查血 β -HCG 定量为 1 200 mIU/mL,孕酮 1.38 ng/mL,门诊疑似“异位流产/早孕流产”收入院,行取环+诊断性刮宫术。术后病理检查提示:(宫内刮出物)见蜕膜组织和少量呈增殖期改变的子宫内膜组织。结合病理检查和血 HCG 水平考虑诊断异位妊娠可能,行氨甲蝶呤 20 mg 每日肌内注射 1 次,连续治疗 5 天杀胚治疗。随访期间血 β -HCG 最低降至 84.0 mIU/mL。出院 50 d 后复查 β -HCG 13 888.11 mIU/mL,再次入院。第三军医大学西南医院超声检查提示子宫中下段肌层内增强回声,血流信号较丰富,考虑“切口妊娠?滋养细胞肿瘤?”。遂行诊断性刮宫治疗,病理标本行免疫组化检查诊断 ETT。

诊治情况:入院后行诊断性刮宫术,刮出少许内膜样组织,其中见绿豆大小机化组织,送病理检查考虑滋养细胞肿瘤,绒癌不能除外。将切片送至上级医院会诊并行免疫组化检查明确诊断 ETT。完善胸部 CT、腹部彩超检查未发现转移灶,遂行腹腔镜辅助阴式全子宫切除术。术后 7 d 查血 β -HCG 定量 636.6 mIU/mL,1 个月后至正常。术后大体标本见:全子宫大小 9.0 cm $\times$ 6.0 cm $\times$ 3.0 cm。剖视子宫见:肌壁厚约 2.8 cm,内膜粗糙,厚约 0.1 cm,子宫前壁下段肌壁间可见一突向宫腔结节,约 2.8 cm $\times$ 1.0 cm $\times$ 0.9 cm。切面灰暗,伴溃烂。见图 1。镜下检查:滋养叶细胞弥漫性增生,细胞呈上皮样,轻度异型性,瘤细胞呈推挤性生长,与周围组织界限清楚,由一致的圆形单核细胞巢和细胞条索构成,细胞细而分散,核仁显著,核分裂象平均 2/10 HPF,局部可见双核、多核瘤巨细胞及合体样滋养细胞,瘤组织中可见灶性钙化。肿瘤周围见淋巴细胞、浆细胞等慢性炎性细胞浸润,未见清润现象及瘤栓。高倍镜下征象见图 2。免疫组化:HCG(+),a-inhibin(-),CK/18(+),Ki-67(20%),PLAP 灶(+),P63(+).

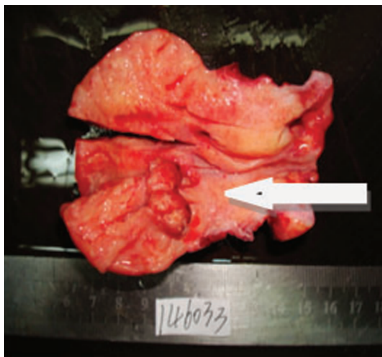


图 1 大体标本图片(未固定)

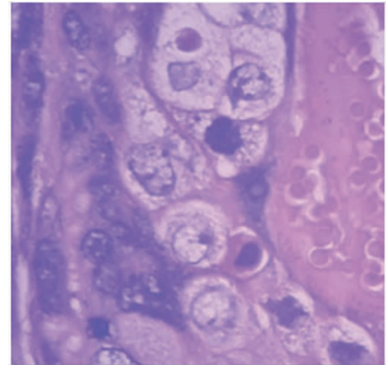


图 2 滋养细胞病理核分裂象(HE $\times$ 400)

2 讨论

GTN 是因机体调控机制变化导致妊娠相关的罕见性并发症,包含了良性葡萄胎胎、侵袭性葡萄胎、CC、罕见的 PSTT 和 ETT。GTN 的发病率西亚和拉丁美洲较西方国家高^[1]。ETT 是 GTN 中最少见的一种肿瘤,1998 年第一次被描述来源于绒毛型中间型滋养细胞而区别于来源于胎盘中间型滋养细胞 PSTT^[2]。2003 年被国际卫生组织认可^[3]。ETT 目前国内外发现病例不多,公开可查询的报道病例有 100 多例,大多数是以个案形式报道。

回顾学者们的报道,ETT 主要在孕龄期发病,发病年龄 15~66 岁,平均发病年龄(37.1 $\pm$ 8.7)岁^[1],本例患者 34 岁,与国外报道相符合,但国外 Almarzooqi 等^[4]也报道过 2 例绝经后妇女发病的情况,因此临床工作中对老年患者是否患有此病也应保持警惕。此病与妊娠密切相关,其前期妊娠性质包括足月产、流产、葡萄胎及绒癌,而继发于足月产为多见,发病距前次妊娠时间为 1~18 年,平均 6.2 年^[5],本例前期妊娠为足月剖宫产,时间间隔为 8 年,与现有文献相吻合。ETT 患者主要的妇科临床表现为阴道流血,而 β -HCG 表现为轻度升高或者不升高,当出现转移后会出现相应的临床症状。目前报道的病例发现血 HCG 升高较 PSTT、CC 等疾病低,患者初次就诊时约 69% 的患者 β -HCG 小于 2 500 mIU/mL^[6],偶尔可高达 174 315.5 mIU/mL^[1],也有为 0 mIU/mL 的病例报道^[7]。本例患者初次就诊时血 β -HCG 956.3 mIU/mL,在诊治过程中最高监测到 138 88.11 mIU/mL。ETT 最早被报道是在肺组织中^[8],但最常见的病变部位为子宫下段,肺为最易转移的器官,此外也有报道转移到阴道、附件、盆壁、肾等多个部位^[1]。ETT 临床工作中诊断较困难,除外其他可能疾病而血 β -HCG 表现为不升高或轻度升高的患者需考虑到 ETT,如确诊为 ETT 应常规行胸片检查,如发现异常需行胸部 CT 扫描,因不能除外其他部位是否转移,如条件允许可行 SPECT 检查明确是否有更多的转移病灶。

ETT 大体特征为子宫体或子宫下段及宫颈的肿块,直径约 0.5~5.0 cm,一般 4.0 cm,肿块多表现为单个或多个不连续结节,可表现为囊实性出血坏死性结节。高倍镜下可见肿瘤结节样膨胀性方式生长,向周围浸润少见,肿瘤细胞主要由绒毛中间型滋养细胞组成。细胞圆形、大小一致,细胞界限清楚,细胞质大多红染,部分因富含糖原而呈透明状,细胞核染色质细,分布尚均匀,核仁明显,核分裂象为 0~9/10 HPF(平均 2/10 HPF)。肿瘤细胞呈巢团状或条索样排列,亦可形成较大的片、团块,常见嗜伊红的透明变性或坏死物位于细胞巢中或周围,在细胞巢中央酷似角蛋白,而类似鳞状细胞癌;在肿瘤的坏死区内亦可存在肿瘤细胞岛,而表现出地图样,中央可见小血

管壁有纤维素样物质沉积或钙盐沉着,大概半数病例在肿瘤病灶周围有淋巴细胞浸润。本例患者病变部位存在于子宫下段前壁,大小约 2.8 cm×1.0 cm×0.9 cm 单一结节。大体上表现褐色、膨胀、实性包块、核分裂象与报道相符合。报道患者刮宫病理标本检查提示鳞状细胞肿瘤改变,可能为高倍镜视野主要集中在较大片的透明变性、坏死部位而导致判断错误。后期行免疫组化检查除外诊断。术后标本高倍镜检查与报道相符合。在临床工作中对阴道流血行诊断性刮宫的病理标本行病理检查时,如不能用常规临床知识解释患者病情,应行进一步检查明确诊断。

ETT 的细胞形态学表现与 PSTT、SCC、CC 和胎盘部位结节(placental site nodules,PSN)有相似性,容易误诊,需行免疫组化检查进一步加以鉴别。学者们归纳发现 ETT 通常普遍表达抑制素 α 抗原、细胞因子 AE1/AE3,上皮膜抗原、E-黏附素、脯氨酸-4-羟化酶和表皮生长因子受体等。同时也可局灶性表达滋养层蛋白质如 HCG、PIAP 和 MelCAM。而 PSTT 弥漫性表达 PIAP、和 MelCAM。CC 弥漫性表达 HCG。人胎盘催乳素(human placental lactogen,HPL),正常情况下被合体滋养层细胞分泌,在 PSTT 时高表达,在 ETT 和 PSN 中最低限度的表达^[9]。最近研究发现蛋白 P63 在绒毛中间滋养叶细胞间表达,而不在胎盘型中间滋养细胞表达,可以明确的区分 ETT 和 PSTT。而抑制素 α 抗原和细胞因子 18(CK18)在 ETT 上表达但不会在 SCC 上表达,所以免疫组化可以很容易鉴别 ETT 和 SCC^[7]。此外 Ki-67 核标记物也可用于鉴别 ETT 和其他滋养细胞肿瘤。ETT 的 Ki-67 平均指数约 17.7%(波动在 10%~25%),而 CC 和 SCC 最高,大于 50%,PSTT 相对较低(15%~25%),PSN 最低(小于 10%)^[10]。本文报道的本例患者术后病理免疫组化检查提示 HCG(+),CK8/18(+),PLAP 灶(+),inhibin(+),HPL(-),P63(+),Ki6720%可明确诊断 ETT。虽然免于组化标志物可以帮助区分多种滋养细胞肿瘤,但有作者报道一例共存滋养细胞肿瘤的病例^[11],这进一步复杂化了鉴别诊断进程。

对 ETT 的治疗,确诊十分重要,因为 ETT 和 PSTT 与其他滋养细胞肿瘤不同,对化疗不敏感。目前有学者提出因其细胞学行为与 PSTT 相似,故可以采取相似的治疗方案:对于国际妇产科联合会(FIGO)解剖分期为 I 期的患者首选给予全子宫切除,如为绝经后或有卵巢癌家族史的患者,卵巢也需切除,对存在核分裂象高、切缘距肿瘤 1 mm 和有淋巴、血管浸润这些高危因素的患者,术后推荐 EP/EMA 或 TE/Tp 化疗方案化疗 8 周;对距上次妊娠 4 年的患者,因存在很高的复发率和病死率,也需行序贯大剂量化疗;而 FIGO 解剖分期为 II-IV 期的患者除切除子宫、可疑盆腔、淋巴病灶外,需行 EP/EMA 化疗,直到 β-HCG 降至正常^[12]。但 Zhang 等^[1]总结 78 例 ETT 患者相关情况行 FIGO 解剖分期分组,并通过 Kaplan-Meie 生存曲线分析得出行积极手术干预可以明显延长生存时间,术后行化疗的患者较单纯行手术治疗患者的复发率高、存活时间短的结论。此结论虽有较多的病例支持,但仍存在化疗方案不统一、病例数不足、随访时间短等缺陷,仍需更多的多中心随机对照实验来指导制订治疗方案。ETT 是否对放射治疗敏感,目前未见相关报道。本次报道病例术后 1 个月血 β-HCG 降至正常范围,未行化疗,将继续严密随访病情变化。

ETT 在滋养细胞肿瘤中是最罕见的一种,临床工作中容易漏诊,通过对病变组织进行免疫组化检查准确诊断对指导治疗有着决定性意义,而目前国内外报道病例有限,术后是否行化疗,以及选择何种化疗方案并未得到多中心研究的证实。

参考文献

[1] Zhang X, Lü W, Lü B, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: an outcome-based literature review of 78 reported cases[J]. Int J Gynecol Cancer, 2013, 23(7): 1334-1338.

[2] Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 1998, 22(11): 1393-1403.

[3] Böcker W. WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics[J]. Verh Dtsch Ges Pathol, 2002, 86(4): 116-119.

[4] Almarzooqi S, Ahmad Al-Safi R, Fahad Al-Jassar W, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: report of two cases in postmenopausal women with literature review and emphasis on cytological findings[J]. Acta Cytol, 2014, 58(2): 198-210.

[5] 程晓东, 谢幸. 妊娠与滋养细胞肿瘤[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(3): 172-173.

[6] 向春香, 袁静萍, 赵兵, 等. 子宫上皮样滋养细胞肿瘤临床病理特征分析并文献复习[J]. 中华内分泌杂志, 2013, 7(5): 433-434.

[7] Zhao J, Xiang Y, Zhao D, et al. Isolated epithelioid trophoblastic tumor of the vagina: a case report and review of the literature[J]. Onco Targets Ther, 2013, 6: 1523-1526.

[8] Mazur MT. Metastatic gestational choriocarcinoma. Unusual pathologic variant following therapy [J]. Cancer, 1989, 63(7): 1370-1377.

[9] Luiza JW, Taylor SE, Gao FF, et al. Placental site trophoblastic tumor: Immunohistochemistry algorithm key to diagnosis and review of literature[J]. Gynecol Oncol Case Rep, 2013, 7(9): 13-15.

[10] Sung WJ, Shin HC, Kim MK, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of three cases[J]. Korean J Pathol, 2013, 47(1): 67-73.

[11] Shen DH, Khoo US, Ngan HY, et al. Coexisting epithelioid trophoblastic tumor and choriocarcinoma of the uterus following a chemoresistant hydatidiform mole[J]. Arch Pathol Lab Med, 2003, 127(7): 291-293.

[12] Froeling FE, Seckl MJ. Gestational trophoblastic tumours: an update for 2014[J]. Curr Oncol Rep, 2014, 16(11): 408.